

Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Rolf Schröder

Untersuchungen über die direkte Wirkung
von Dopamin
auf die mechanische und elektrische Aktivität der
glatten Gefäßmuskulatur

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara-Wittke-Rose
aus Berlin

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Rolf Schröder

Untersuchungen über die direkte Wirkung
von Dopamin
auf die mechanische und elektrische Aktivität der
glatten Gefäßmuskulatur

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara-Wittke-Rose
aus Berlin

Referent: Privatdozent Dr. med. Giancarlo Biamino

Korreferent: Professor Dr. O.H. Gauer



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18. August 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Historischer Überblick	5
III. Methodik	11
IV. Ergebnisse	17
1. Simultanableitung der elektrischen und mechanischen Aktivität der Rattenaorta	17
2. Dosisabhängige Wirkung von Dopamin auf die glatte Muskulatur der Aorta thoracica der Ratte (Dosis-Wirkungskurve)	19
3. Dosisabhängige Wirkung von Dopamin auf die glatte Muskulatur der Vena portae (Dosis-Wirkungskurve)	21
4. Verhalten der mechanischen und elektrischen Aktivität der Vena portae in physiologischer Lösung und nach Dopaminzugabe	25
5. Einfluß von Noradrenalin auf die durch Dopamin maximal und minimal stimulierte Rattenaorta	29
6. Wirkung von Phenoxybenzamin auf die durch Dopamin erregte Gefäßmuskulatur der Aorta thoracica der Ratte	33
7. Dopaminwirkung auf die Gefäßmuskulatur der Rattenaorta in Abhängigkeit von der extrazellulären Kaliumkonzentration	38
V. Diskussion der Ergebnisse	42
VI. Zusammenfassung	46
VII. Literaturverzeichnis	47
VIII. Lebenslauf	

EINLEITUNG

Aus dem medizinischen Schrifttum sind zahlreiche Arbeiten bekannt, die sich mit den Wirkungen von Dopamin an verschiedenen Tierspezies befassen (6, 32, 35, 36, 37, 38; 7, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 33, 48; 22, 26, 44; 12, 21, 31, 46;). Untersuchungen am Menschen liegen nur vereinzelt vor (17, 18, 41, 42).

Diese Untersuchungen über Dopamin, (3, 4 Dihydroxyphenyläthylamin) das seit 1959 als die biochemische Vorstufe von Noradrenalin bekannt ist (9) und in den verschiedensten Organen von Carni- und Herbivoren nachgewiesen wurde, zeigen die unterschiedlichsten Ergebnisse.

Die ersten Untersuchungen über Dopamin ergaben, daß dieses Pharmakon bei Meerschweinchen und Kaninchen einen Anstieg, bei Ratte und Katze einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks bewirkte (24). Die weitaus ausführlicheren und aufschlußreicheren Versuche wurden aber am Hund durchgeführt. Dabei ergab sich, daß die Wirkung von Dopamin auf den arteriellen Mitteldruck dosisabhängig ist: Dopamin in niedriger Dosierung bewirkt einen Abfall des arteriellen Drucks, während bei hoher Dosierung ein Anstieg dieses Parameters beobachtet werden konnte. Gleichzeitig nahmen das Herzzeitvolumen und die Kontraktilität dosisabhängig zu, während die Frequenz unverändert blieb. Dabei konnte gezeigt werden, daß das Herzminutenvolumen bei gleichbleibender Frequenz nur über die Zunahme des Schlagvolumens gesteigert wurde (7, 8, 23, 33, 35, 36, 38). Erst bei sehr hohen Dosen (500 - 1000 µg/ml) konnte am Herz-Lungen-Präparat des Hundes ein Frequenzanstieg um 18 % beobachtet werden (23). Bei direkter Durchspülung der Sinusknotenarterie des isolierten denervierten Hundeherzens mit hohen Dopamindosen ließ sich eine positive Chronotropie ermitteln, deren Ausmaß ca. 1/10 von der unter Noradrenalin betrug. Bei Blockade der β -Rezeptoren wurde dieser Effekt nicht mehr registriert (44). Diese Befunde ließen die Überlegung zu, daß, wenn man β -Rezeptoren am Herzen annimmt, diese auf Grund funktioneller Unterschiede eine unterschiedliche Schwelle gegenüber dem positiv chronotropen Effekt von Dopamin besitzen müssen (42). Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus, daß Dopamin in niedriger Dosierung einen Abfall und in höherer Dosierung einen Anstieg des arteriellen Drucks bewirkte, wurde folgendes überlegt: Bei niedriger Dosierung erfolgt vorwiegend eine β -Rezeptoren-Stimulation, bei mittlerer

Dosierung steht eine α - und β -Rezeptoren-Stimulation im Vordergrund, und Dopamin in hoher Dosierung bewirkt nur eine α -Rezeptoren-Stimulation (35).

Weiterhin wurde die Dopaminwirkung auch auf die einzelnen Teilkreisläufe am Hund untersucht. Man konnte durch eine direkte Flußmessung an der Nierenarterie über eine renale Vasodilatation eine Steigerung der Nierendurchblutung messen. Diese war dem Anstieg des Herzzeitvolumens proportional (37). Man bewies am Kaninchen, daß diese renale Vasodilatation - ein Gegensatz zur positiv inotropen Wirkung von Dopamin am Herzen - nicht durch β -Rezeptorenblockade aufhebbar war (36). Diese Wirkung auf die Nierendurchblutung steht im Gegensatz zu der Wirkung anderer bekannter Katecholamine, denn zum Beispiel nach intravenöser Infusion von Noradrenalin nimmt der Gefäßwiderstand in der Niere zu, die renale Durchblutung sinkt (37). Da die Zunahme der Nierendurchblutung nicht von einer β -Rezeptorenstimulation abzuhängen schien, machte der Nachweis, daß die Dopaminwirkung durch Butyrophenon offenbar kompetitiv gehemmt wurde, die Existenz eines spezifischen Dopaminrezeptors im Nierengefäßbett wahrscheinlich (51).

Untersuchungen, die sich mit der Veränderung der Muskeldurchblutung unter dem Einfluß von Dopamin beschäftigten, ergaben folgendes Ergebnis: Die Muskeldurchblutung nimmt unter Dopamin über eine Vasokonstriktion ab. Die Abnahme der Muskeldurchblutung konnte durch α -Rezeptorenblockade gehemmt werden (37; 36; 35). Vergleichsweise steigt die Muskeldurchblutung unter Orciprenalin deutlich an (42).

Versuche am innervierten Hinterlauf des Hundes zeigen dagegen unter Dopamin eine Vasodilatation, die wahrscheinlich neurogen durch eine Sympathicusreizung zustande kam und durch Ergotamin hemmbar ist (10). Die verminderte Muskeldurchblutung über eine Vasokonstriktion wird mit einer ausschließlichen α -Rezeptorenstimulation erklärt (35).

Versuche über die Beeinflussung des Mesenterialgefäßbetts unter Dopamin ergaben, daß auch in diesem Bereich unter der Wirkung dieses Pharmakons eine Vasodilatation registriert werden konnte (14; 37). Möglicherweise ist auch im Mesenterialgefäßbett ein spezifischer Dopaminrezeptor vorhanden (14; 37).

Spezifische Untersuchungen über die Dopaminwirkungen - wie sie am Tier durchgeführt wurden - liegen am Menschen in diesem Ausmaß nicht

vor (17, 18, 41, 42). Diese Arbeiten zeigen folgende Ergebnisse:

Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter zeigte sich eine dosisabhängige inotrope Wirkung unter Dopamin und ein Anstieg des Herzzeitvolumens über eine Vergrößerung des Schlagvolumens bei gleichbleibender Frequenz. Bei niedriger Dopamindosierung steht eine Vasodilatation mit Abfall des mittleren arteriellen Drucks, bei hoher Dopamindosierung eine Vasokonstriktion mit nachfolgendem Druckanstieg im Vordergrund (41).

Die Steigerung des Herzzeitvolumens ist von einer unterschiedlichen Verteilung des gesteigerten Flusses begleitet: Dopamin bewirkt eine Steigerung der Nierendurchblutung, während die Muskeldurchblutung dosisabhängig durch Vasokonstriktion unter Dopamin abnimmt (42).

Auch wird eine im Zusammenhang mit der positiv inotropen Wirkung stehende gesteigerte Koronardurchblutung angenommen (41).

Diese Kombination von Durchblutungssteigerung in der Niere und Durchblutungsabnahme in der Skelettmuskulatur unterscheidet Dopamin von den anderen vasoaktiven Substanzen, denn vergleichsweise steigt die Muskeldurchblutung unter Adrenalin und Isoproterenol beträchtlich an (41). Dies läßt Dopamin als Pharmakon bei der Therapie der schweren Herzinsuffizienz und anderer Schockformen in den Vordergrund treten (42).

Hinsichtlich seiner Wirkungsweise wird Dopamin von den Autoren zwischen dem vorwiegend α -Rezeptoren stimulierenden Noradrenalin und dem vorwiegend β -Rezeptoren stimulierenden Orciprenalin eingeordnet (41, 42). Damit besteht ein ähnlicher Wirkungsmechanismus wie er für das Adrenalin postuliert wurde, wobei Adrenalin aber die Frequenz steigert und auch schon in kleiner Dosierung den arteriellen Druck erhöht, da Haut- und Splanchnicusgefäße verengt - dagegen Herz- und Skelettmuskelgefäße erweitert werden, mit der Folge, daß sich der periphere Gefäßwiderstand nicht verändert. Die Nierendurchblutung wird durch Adrenalin herabgesetzt (42).

In den hier zitierten Arbeiten wurde die Wirkung von Dopamin auf verschiedene Gefäßgebiete untersucht und versucht, Erklärungen hinsichtlich des Wirkungsmechanismus zu finden. Über die Dopaminwirkung am isolierten Gefäß wurde dagegen keine Aussage getroffen, so daß es nahe lag, in diesem Bereich Untersuchungen vorzunehmen, um sie mit den in vivo

erzielten Versuchsergebnissen zu vergleichen.

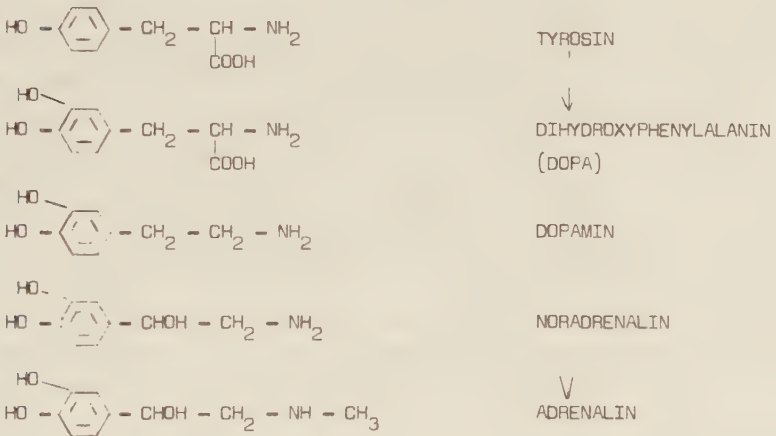
Ziel dieser Arbeit soll es nun sein, die direkte Wirkung von Dopamin auf die rhythmische Aktivität der glatten Muskulatur zu untersuchen.

Zu diesem Zweck befaßten wir uns speziell mit dem Dopamineffekt auf die Muskulatur der Aorta thoracica der Ratte und Vena portae. Dabei wurden an der Aorta und an der Vene elektrische und mechanische Aktivitäten registriert und die Veränderungen dieser Parameter unter unterschiedlichen Dopamindosen beobachtet.

Darüber hinaus untersuchten wir die Wirkung von Dopamin auf die glatte Muskulatur der Aorta in Abhängigkeit von der extrazellulären Kaliumkonzentration. Weiterhin wurde die gegenseitige Wirkung von Dopamin und Noradrenalin auf die elektrischen und mechanischen Eigenschaften der glatten Muskulatur der Aorta untersucht. Auf die unterschiedliche Wirkweise dieser beiden Katecholamine wurde bereits hingewiesen. Auch wurde der Einfluß von Phenoxybenzamin auf die durch Dopamin stimulierten Präparate untersucht.

HISTORISCHER ÜBERBLICK

1939 postulierten Blaschko und Hagen den Syntheseweg des Adrenalin, wo- bei zum erstenmal der biochemische Wirkstoff "Dopamin" erwähnt wurde. Der Syntheseweg des Adrenalin wurde dann durch Versuche mit C_{14} - mar- kierten Vorstufen 1959 von Blaschko bestätigt (9). Er verläuft folgen- dermaßen:



Der erste und begrenzende Schritt ist die Hydroxylierung des Tyrosins zum Dihydroxyphenylalanin (Dopa). Er erfolgt mittels einer Tyrosin- Hydroxylase, die vor allem im Gehirn und im Nebennierenmark auftritt. Das Koenzym ist das gleiche Pteridinderivat, das für die Hydroxylierung des Phenylalanins erforderlich ist.

Im nächsten Schritt erfolgt durch eine Decarboxylase die Bildung des Dopamins unter Abspaltung von Kohlendioxyd (CO_2). Die Dopa-Decar- boxylase ist ebenfalls im Nervensystem und am stärksten im Nebennieren- mark konzentriert.

Die Hydroxylierung des Dopamins zum Noradrenalin erfolgt durch molekularen Sauerstoff mittels einer mischfunktionellen Oxygenase, die ein Kupfersystem darstellt. Dabei spielt die Ascorbinsäure die Rolle des Wasserstoff-Donators.

Der Übergang von Noradrenalin zu Adrenalin erfordert die Methylierung durch "aktives Methionin" (43).

1942 waren es dann Holtz und Credner, die zum erstenmal die pressorischen und depressorischen Wirkungsmechanismen von Dopamin untersuchten. Sie zeigten:

- 1) Auf Dopamin reagieren Kaninchen-, Meerschweinchen-, Katzen- und Hundeblutdruck unterschiedlich. Verglichen mit Adrenalin liegt die pressorische Wirkdosis von Dopamin bei Hund und Katze 30 - 40 mal - bei Kaninchen und Mensch 800 - 1000 mal höher. Als Ursache für die geringe Empfindlichkeit von Kaninchen und Meerschweinchen auf die pressorische Wirkung des Dopamins sahen die Autoren die depressorische Wirkung an, die Dopamin in geringer Dosierung bei dieser Tierspezies ausübt. Die depressorische Wirkung wurde mit einer Umwandlung von Dopamin in Diphenylacetaldehyd durch eine Aminoxydase erklärt.
- 2) Die intravenöse Injektion von DOPA verursachte auf Grund des sich bildenden Dopamins bei Katzen einen Blutdruckanstieg, bei Meerschweinchen und Kaninchen eine lang andauernde Blutdrucksenkung.
- 3) Die geringe Empfindlichkeit von Meerschweinchen und Kaninchen, der an Dopadecarboxylase reichsten Tierarten, für die sympatiko-mimetische Kreislaufwirkung des Dopamins, sowie die nicht steuerbare Entstehungsmöglichkeit des Amins in den verschiedenen Organen, die zu unzumutbaren Reaktionen Veranlassung geben könnte, wies daraufhin, daß die physiologische Aufgabe der Dekarboxylase in der Bildung der Muttersubstanz und der Vorstufe für die biologische Adrenalinsynthese besteht. Das heißt, daß die physiologische Bedeutung von Dopamin in seiner Funktion als Intermediärprodukt der Adrenalinbildung gesehen wurde.
- 4) An Meerschweinchen, Katzen und auch Menschen traten nach enteraler und parenteraler Zufuhr von DOPA beträchtliche Mengen von Dopamin in freier und gebundener Form mit Schwefelsäure gepaart im Harn auf (24).

1958 zeigte Hornykiewicz, daß Dopamin selbst den vasodepressorischen Effekt bewirkt und nicht der Metabolit Dioxyphenylacetaldehyd - wie von Holtz angenommen. Er konnte, obwohl die Aminoxydase mit Iproniazid gehemmt wurde, eine Vasodilatation beobachten (25).

1959 zeigten Blaschko und Schümann, daß Dopamin zwar nicht im Nebennierenmark, wohl aber in den sympathischen Nerven in fast ebensohoher Konzentration vorkommt wie Noradrenalin. Sie warfen mit dieser Beobachtung die Frage auf, ob Dopamin nur biochemische Vorstufe des Noradrenalins oder daneben ein eigenständiger Wirkstoff sei (9, 46).

Schümann konnte auch in Leber, Jejunum, Milz, Lunge, Pankreas und Gehirn außer Noradrenalin auch Dopamin nachweisen, wobei der absolute Katecholamingehalt von Tierspezies zu Tierspezies differierte (46).

Dopamin ist im Nebennierenmark zu 2 %, in den sympathischen Nerven und Ganglien, in den Gefäßen, sowie im Gehirn, ferner in den sympathisch innervierten Organen wie Milz, Pankreas und Parotis neben Noradrenalin zu 50 % an der Zusammensetzung der Gesamtbrenzkatechine beteiligt. Im Darm, in der Leber und in der Lunge zeigte sich sogar eine prozentuale Beteiligung des Dopamins an den Gesamtbrenzkatechinen von 95 - 99 % (13, 23, 34, 46).

Daraus wurde von Schümann geschlossen, daß Dopamin in den erst genannten Organen eine andere physiologische Funktion zukommt, als in denen, wo es praktisch das einzige Brenzkatechin ist (46).

1962 untersuchten Holmes et al. zum erstenmal die direkten Herzwirkungen von Dopamin am Herz-Lungen Präparat des Hundes und beschrieben einen positiven inotropen- und positiven chronotropen Effekt. Ein Frequenzanstieg wurde erst bei sehr hohen Dosen (0,5-1 mg/l) gemessen, während Kontraktilitäts- und Herzzeitvolumenzunahme schon bei 100 - 500 µg/l registriert werden konnten (23).

Die positiv inotrope Wirkung wurde noch 1962 von Horwitz et al. am Menschen bestätigt. Sie registrierten einen Anstieg des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks, sowie bei 5 von 9 Versuchspersonen eine Abnahme des peripheren Widerstands. Eine Frequenzveränderung wurde nicht gemessen. Auch der enddiastolische Druck bzw. das Volumen des linken Ventrikels blieb unter Dopaminzufuhr unverändert. Die Autoren

räumen Dopamin einen besonderen Platz bei der Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz ein (26).

1963 wurden dann zum ersten Mal von Goldberg et al. Untersuchungen mit Dopamin an vier Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vorgenommen. Es konnte eine vermehrte Natriumausscheidung bei gleichzeitig erhöhter glomerulärer Filtrationsrate und erhöhtem Plasmafluß gemessen werden. Der Urinfluß blieb unverändert. Bezüglich der hämodynamischen Wirkung von Dopamin wurde außer der positiven Inotropie auch ein Frequenzanstieg gemessen, der von den Autoren auf die außerordentlich hohe Dosierung (100 - 1000 µg/min) zurückgeführt wurde (19).

1964 wurden dann vergleichende Untersuchungen mit Dopamin am gesunden Menschen und an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz durchgeführt. Die Ergebnisse waren die, daß nicht nur bei gesunden Versuchspersonen die glomeruläre Filtrationsrate, der renale Plasmafluß und das Herzzeitvolumen nach Dopamin anstiegen, sondern daß auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und anderen Schockformen neben den eben genannten Parametern auch die Natriumausscheidung anstieg. Der periphere Widerstand nahm bei den gesunden Versuchspersonen ab.

Die Autoren wollten mit diesen Untersuchungen besonders darauf hinweisen, daß Dopamin sich in seiner renalen Wirkung von den anderen Katecholaminen unterscheidet (32).

1965 beschrieben McNay et al. auf Dopaminwirkung eine Zunahme der renalen Durchblutung beim Hund, die nach β -Rezeptorenblockade bestehen blieb und postulierten wie Eble 1964 einen spezifischen Dopaminrezeptor in der Niere. Diese Wirkung von Dopamin stand im Gegensatz zu den bekannten Wirkungen der anderen Katecholamine - Adrenalin, Noradrenalin, Isoproterenol - auf die Nierendurchblutung, denn nach Injektion dieser Pharmaka nimmt die Nierendurchblutung ab, wobei dieser Effekt durch α -Rezeptorenblockade hemmbar war.

Die Autoren weisen durch die Kombination von renaler Vasodilatation und femoraler Konstriktion - die hier auch gemessen wurde - auf die besondere Stellung des Dopamins unter den Katecholaminen hin (14, 37).

1966 wurden von MacCannell et al. die Untersuchungen über die Dopaminwirkung am herzkranken Menschen weitergeführt mit dem Ergebnis, daß

- bei der Therapie von Insuffizienz und Schock mit Dopamin das Herzzeitvolumen anstieg und der periphere Widerstand abnahm (29).
- 1968 bestätigten Goldberg et al. am Hund die Hypothese von Rossum, der 1967 postulierte, daß Dopamin sowohl α - als auch β -Rezeptoren stimuliert und gleichzeitig Rezeptoren erregt, die der Vasodilatation dienen, ohne β -Rezeptoren zu sein. Die Autoren beschrieben auch einen nicht adrenergen Mechanismus bei der Dilatation des Nierengefäßbetts, wobei sie die Dopaminwirkung für strukturspezifisch hielten (20), während McDonald et al. 1963 die Vasodilatation durch Dopamin mit Hilfe eines neurogenen Mechanismus zu erklären versuchten (33).
- 1969 beschreibt Takagi et al. eine α - und β -rezeptorische Wirkung von Dopamin und einen dopaminspezifischen Rezeptor in der Peripherie (47).
- Auch Yeh et al. beschrieben 1969 einen dopaminspezifischen Rezeptor im Nieren- und Mesenterialgefäßbett (50).
- 1970 zeigten Bagwell et al., daß Dopamin bei der Therapie von Schock unterschiedlicher Genese alle reduzierten Funktionen wieder aktivieren kann (2).
- Die jüngsten Untersuchungen über die Dopaminwirkung am Menschen stammen von Ramdohr et al. (41, 42) 1971. Diese beiden Arbeiten befassen sich mit den Wirkungen dieses Pharmakons neben der Beeinflussung auf die Kontraktilität der Herz- und Gefäßmuskulatur auch auf die Parameter der Nierendurchblutung und -funktion. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß Dopamin in der Therapie der schweren Herzinsuffizienz und einiger Schockformen den anderen Katecholaminen vorzuziehen sei, da es neben seiner stark positiv inotropen Wirkung, seiner Vermehrung des Herzzeitvolumens, die Herzfrequenz bei therapeutischen Dosen nicht verändert. Weiterhin bewirkt Dopamin einen deutlichen Anstieg der Nierendurchblutung, während die Muskeldurchblutung unter Dopamin dosisabhängig abnahm. Die renale Natriumausscheidung, der Urinfluß, die Kaliumausscheidung sind unter Dopamin angestiegen. Besonders wider die Kombination von renaler Durchblutungssteigerung und Abnahme der Muskeldurchblutung läßt die Autoren Dopamin als besonderes Katecholamin hervortreten (41, 42).

Aus dieser knappen historischen Übersicht über die bisher erhobenen Befunde der Dopaminwirkungen am gesunden wie auch am dekompenzierten Kreislauf

kann entnommen werden, daß sich die meisten Autoren darüber einig sind, daß Dopamin auf Grund seiner Einflüsse auf die Hämodynamik und seiner Wirkung auf die Kontraktilität der Herzmuskelfasern eine Zukunft als Therapeutikum der schweren Herzinsuffizienz und der cardiogen wie vaskulär bedingten Schockformen haben wird.

Daneben sind sich aber die meisten Autoren unklar über den Wirkungsmechanismus von Dopamin. Sie sind sich darüber einig, daß die Vasokonstriktion auf einer Wirkung an den α -Rezeptoren beruht und die direkten Herzeffekte auf β -Rezeptorenstimulation zurückzuführen sind.

Zur Erklärung der Vasodilatation im Nieren- und Mesenterialgefäßbett werden sowohl dopaminspezifische Rezeptoren, als auch eine strukturspezifische Reaktion neben der Erklärung durch einen neurogenen Mechanismus diskutiert.

Aber auch die α -Rezeptorentheorie zur Erklärung der Vasokonstriktion ist nicht unbedingt befriedigend, da nicht geklärt werden konnte, welche ionalen Vorgänge an der Zellmembran bei Besetzung des Rezeptors mit Dopamin vor sich gehen, wie es ja zum Beispiel für Acetylcholin geklärt ist.

In der Beurteilung der Dopaminwirkung auf das venöse System von Hunden sind besonders die Arbeiten von Mark (30), Guimarez (30 a) und Wheeler (30 b) beachtenswert. Mark konnte unter Dopamin eine Venokonstriktion beobachten, wobei aber bei einer α -Rezeptorenblockade keine Umkehr im Sinne einer Vasodilatation zu beobachten war (30). Guimarez konnte auch eine Konstriktion des venösen Systems unter Dopamin beobachten, die durch Phenoxybenzamin und Ergotamin hemmbar war. Daraus wurde auf ein Vorhandensein von α -Rezeptoren in den Venen des Hundes geschlossen (30 a). Eine Konstriktion der peripheren Venen von Hunden unter Dopamin wurde von Wheeler et al. (30 b) beschrieben.

METHODIK

Die Methodik zur simultanen Ableitung der elektrischen- und mechanischen Aktivität an der Ratten-aorta und -Vene wurde von Biamino und Mitarbeitern eingeführt (6).

Männliche Ratten mit einem Gewicht zwischen 170 und 280 g wurden durch Genickschlag getötet und thorakotomiert. Die Aorta thoracica wurde vom periadventitiellen Bindegewebe freipräpariert, excidiert und in eine mit Tyrodelösung von 37° C gefüllte Petrischale gebracht. Dort wurde nach sorgfältiger Entfernung aller Gefäßabgänge das kaudale Aortensegment - in entgegengesetzter Richtung des Uhrzeigers und in einem Winkel von 15 - 20° zum Gefäßquerschnitt - in eine 15 - 25 mm lange und 2,0 - 2,5 mm breite Längsspirale geschnitten.

Zur gleichzeitigen Registrierung der mechanischen und elektrischen Aktivität wurde das Präparat an seinem oberen und unteren Ende zwischen zwei Platinhaken in ein 15 ml fassendes doppelwandiges Badegefäß gebracht (s. Abb. 1). Der obere Platinhaken war zur Registrierung der mechanischen Aktivität zusätzlich mit einem mechano- elektrischen Kraft- aufnehmer verbunden (Statham Universal Cell).

Nach Isolierung beider Enden des Präparats mit Hilfe zweier mit Paraffin gefüllter Plastikschläuche (Länge: 2 - 3 mm) konnte von jedem Platinhaken, als differente Elektrode, gegen eine ebenfalls aus Platin und in die Bade Flüssigkeit eintauchende indifferente Elektrode die elektrische Massenaktivität des Präparats simultan mit den mechanischen Spannungsänderungen aufgenommen und nach Verstärkung mit einem Drei-Kanal-Direktschreiber frequenzgetreu registriert werden.

Als Bade Flüssigkeit wurde Tyrodelösung (pH 7,3) mit folgender Zusammensetzung benutzt (Konzentrationsangaben in mM/l):

NaCl:	137,00	Glucose:	5,55
KCl:	2,70	CaNa ₂ EDTA:	0,026
CaCl ₂ :	2,00		
NaHCO ₃ :	11,90		
NaH ₂ PO ₄ :	0,32		
MgCl ₂ :	0,49		

Die Temperatur der Tyrodelösung wurde durch einen Thermostaten konstant auf 37°C gehalten und ständig mit Karbogen (95 % O_2 und 5 % CO_2) durchperlt. Die Badelösung konnte mittels einer Wasserstrahlpumpe und eines Überdruckgefäßes binnen weniger Sekunden ausgetauscht werden.

Zunächst wurde der Aortenstreifen bis zur Spannung von 0,5p vorge-
dehnt. Während der folgenden Minuten fiel diese vorgegebene Spannung erst
steil, dann langsam ab. Nach 60 - 90 min stellte sich dann eine konstante
Ruhespannung ein. Nachdem dies erreicht war, wurde mit den Versuchen be-
gonnen.

Bei der Präparation der Vena Portae zur Registrierung der mechanischen
Aktivität wurde nach Laparatomie das Gefäß excidiert und in eine mit
Krebslösung von 37°C gefüllte Petrischale gebracht. Dort wurde die Vene

nach Entfernung der Adventitia in Längsrichtung aufgeschnitten. Der so entstandene Gefäßstreifen war 5 - 10 mm lang, 2,0 - 2,5 mm breit und etwa 0,2 mm dick. Er wurde rasch in das Badegefäß wie oben beschrieben gebracht. An seinem kaudalen Ende wurde das Präparat mittels eines Zwirnfadens an einem Platinhaken fixiert, an seinem kranialen Ende zur Ableitung der mechanischen Aktivität mit dem isometrischen Arm einer Statham Universalzelle verbunden. Die Registrierung erfolgte ebenfalls mit einem Direkt-schreiber.

Als Badelösung wurde Krebslösung (pH 7,4) mit folgender Zusammensetzung benutzt (Konzentrationsangaben in mM/l):

Na ⁺	:	137,5	Cl ⁻	:	134,0
K ⁺	:	5,9	HCO ₃ ⁻	:	15,5
Ca ⁺⁺	:	2,5	H ₂ PO ₄ ⁻	:	1,19
Mg ⁺⁺	:	1,19	Glucose	:	1,15

Diese Badeflüssigkeit wurde ständig mit einem Gemisch aus 5 % CO₂ und 95 % O₂ durchperlt und auf 37° C gehalten. Auch hier konnte die Krebslösung mittels einer Wasserstrahlpumpe und durch ein Überdruckgefäß in wenigen Sekunden ausgetauscht werden.

Vor Beginn der Versuche wurde der Gefäßstreifen auf 0,5 p passiv vorgespannt, innerhalb von 60 - 90 min zeigten die Spontankontraktionen eine konstante Ruhespannung.

Die Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen wurden durch Zugabe abgemessener Mengen mittels Micropipetten variiert.

Dabei wurden, um auf konstanten Spannungswert zu kommen, schrittweise mit einer 5 µl Pipette

von Dopamin	:	1 µg/l
von Novadrenalin	:	0,1 µg/l
von Phenoxybenzamin	:	1,6 µg/l

zugegeben.

Zur Untersuchung des Verhaltens der elektrischen Aktivität der Vena portae wurde die Pressure-Elektroden-Technik angewandt.

Die Präparate werden horizontal in ein 8 ml Badelösung fassendes Gefäß eingespannt, wobei das eine Ende wiederum mit einem isometrischen Kraftaufnehmer verbunden ist. Drei mit Tyrode- oder Krebslösung gefüllte

Microglaselektroden (Widerstand zwischen 0,5 und 1,0 MOhm) werden dann mit einem Auflagedruck von etwa 20 mp entlang des Präparats lokalisiert. Die Potentiale werden zwischen der jeweiligen Elektrode und einer indifferenten Elektrode abgeleitet. Nach entsprechender Verstärkung werden die gewonnenen Parameter analog gespeichert und / oder direkt registriert.

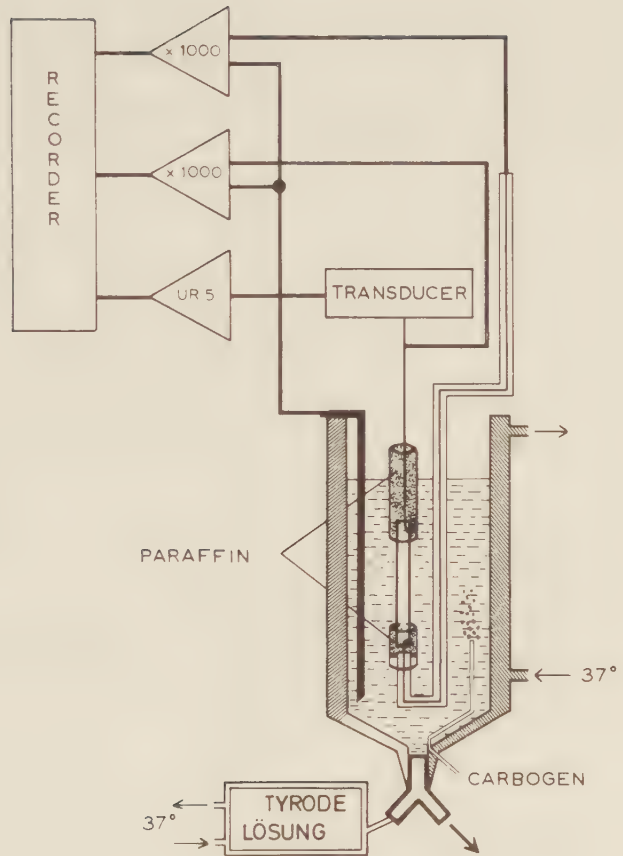


Abb. 1

Schematische Darstellung der Versuchsanordnung für die simultane Ableitung der mechanischen und elektrischen Aktivität des Rattenaortenstreifens. Das Präparat wird in einem doppelwandigen Badegefäß (15 ml) zwischen zwei Platinhaken, die als Elektroden dienen, eingespannt. Der obere Platinhaken ist mit einem Kraftabnehmer zur Messung der isometrischen Kraft verbunden. Zur Erhöhung des extrazellulären Widerstands wurde in je einen über beide Enden des Präparats vorgeschobenen Plastikschauch flüssiges Paraffin injiziert. Die elektrische Aktivität wird zwischen jeder der beiden Platinhaken und einer indifferenten Platinelektrode in der Badelösung abgeleitet. Diese Anordnung (ohne Paraffin) wurde auch zur Messung der mechanischen Aktivität der Vena portae benutzt.

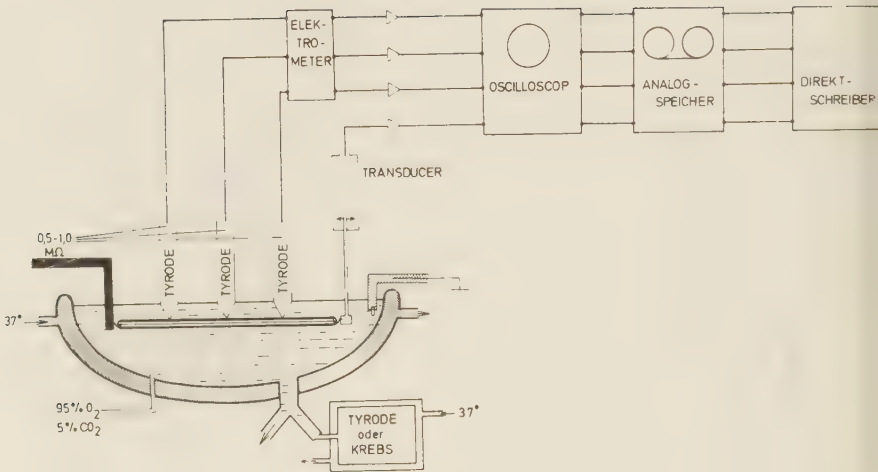
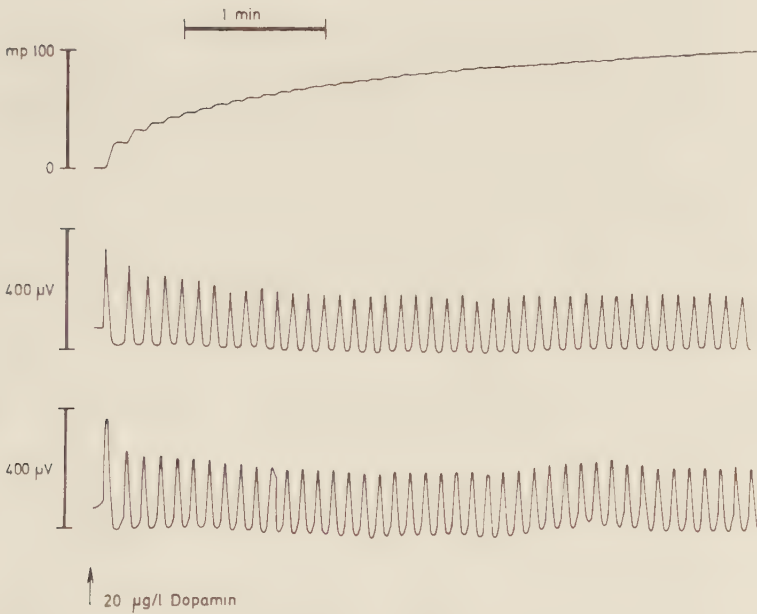


Abb. 2

Schematische Darstellung der zur Messung der elektrischen und mechanischen Aktivität der Vena portae benutzten Versuchsanordnung. Das Präparat wird horizontal eingespannt, wobei das eine Ende mit einem isometrischen Kraftaufnehmer verbunden ist. Die elektrische Aktivität wird mittels drei Mikroglaselektroden (Spitzendurchmesser um 150 μ , Widerstand 0,5 - 1,0 M Ω), die mit Tyrodelösung gefüllt sind, abgeleitet. Einzelheiten dieser Methode siehe Wessel (Inauguraldissertation).

ERGEBNISSE

1) Simultanableitung der elektrischen und mechanischen Aktivität der Rattenaorta



Ca^{++} : 2,0 mM/l

K^{+} : 2,7 mM/l

DA : 20 µg/l

Abb. 3

Dopamininduzierter (20 µg/l) Anstieg der mechanischen Spannung eines Aortenpräparats. Die rhythmische Kontraktilität ist streng mit dem Auftreten von Potentialänderungen an beiden Enden des Präparats korreliert. (Weitere Einzelheiten siehe Text.)

Wie bereits früher von Biamino et al. (4) beschrieben, zeigt die glatte Muskulatur der Rattenaorta in Tyrodelösung in der Regel keine spontan-rhythmische Aktivität. Dagegen reagiert sie auf die Zugabe vasoaktiver Substanzen wie Noradrenalin (in Konzentrationen $0,1 \mu\text{g/l}$) oder auf die Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration ($10 - 15 \text{ mM/l}$) mit einem Spannungsanstieg, dessen Steilheit und Höhe von Synchronisation und Frequenz der Schrittmachererregungen abhängt.

In 25 eigenen Versuchen konnte beobachtet werden, daß Dopamin in einer Konzentration $20 \mu\text{g/l}$ ebenfalls eine rhythmische Spannungszunahme hervorruft.

Die Simultanableitung der elektrischen und mechanischen Aktivität nach Dopaminzugabe zeigt, daß nach einer Schwellendosis von $20 \mu\text{g/l}$ Dopamin bei normaler Tyrodelösung am kranialen und kaudalen Ende des Präparats synchrone Potentialänderungen registriert werden können, denen Sekunden danach die erste Kontraktion folgt (Abb. 3). Kurz nach dem Maximum der ersten Kontraktion erreicht die nächste spontane Erregung beide Elektroden, so daß die nächste Kontraktion sich mit verkleinerter Amplitude auf den abfallenden Schenkel der vorausgegangenen aufsetzt. Die Wiederholung dieses Vorganges bedingt durch Superposition der Einzelkontraktionen einen Spannungsanstieg, der in diesem Experiment 39 sec nach der Dopaminzugabe 100 mp erreicht hat. Nach dem Erreichen solcher steady-state-Werte blieb dann die Gefäßspannung in der Regel 40 - 60 min lang konstant, um schließlich langsam wieder abzufallen.

Die Frequenz der in diesem Experiment an beiden Präparatenden registrierten Potentiale beträgt im steady-state konstant 9/min, deren Amplitude liegt um 200 mV.

Wie bereits von Biamino et al. früher ausführlich beschrieben, wird in solchen Fällen das gesamte Präparat von einem einzigen regelmäßig feuernden Schrittmacher synchron gesteuert, der in einer definierbaren Region des Präparats außerhalb der Paraffinschicht liegt (4; 5).

Vergleicht man dieses Erscheinungsbild mit den Veränderungen der gleichen Parameter, die ein Aortenpräparat der Ratte nach der Gabe von Noradrenalin zeigt, so besteht in beiden registrierten Bildern weitgehende Übereinstimmung. Der Unterschied besteht nur darin, daß eine 10fache Dopamindosis notwendig ist, um die gleichen Veränderungen in der mechanischen und elektrischen Aktivität hervorzurufen.

2) Dosisabhängige Wirkung von Dopamin auf die glatte Muskulatur der Aorta thoracica der Ratte

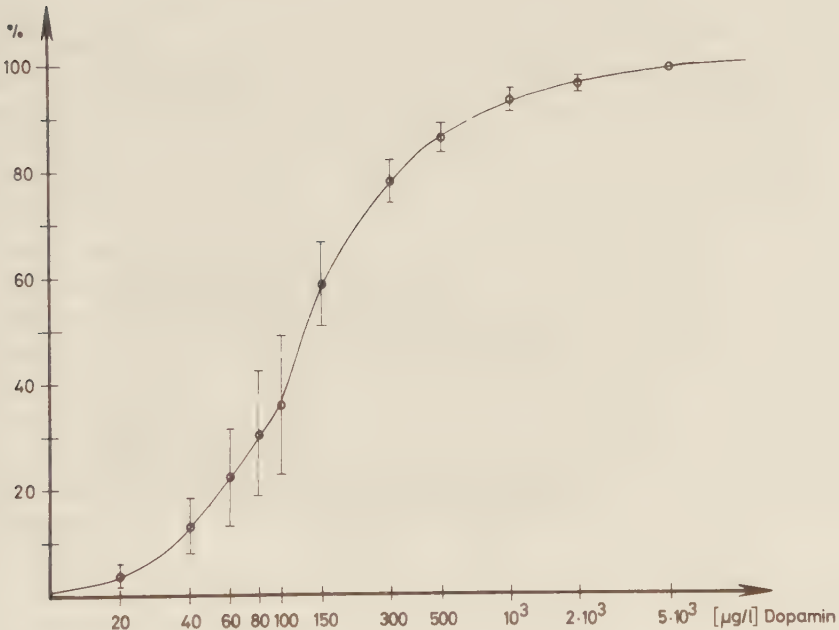


Abb. 4

Dosiswirkungskurve von Dopamin an der glatten Muskulatur der Ratten-aorta ($n = 18$). Abszisse: Logarithmische Auftragung der Dopaminkonzentration in $\mu\text{g/l}$. Ordinate: Durch Dopamin verursachte Spannungsentwicklung in % des maximal bei $5 \times 10^3 \mu\text{g/l}$ erreichten Spannungsanstiegs

Die Abhängigkeit des Spannungsanstiegs von der Dopaminkonzentration wird in der Abb. 4 dargestellten Dosiswirkungskurve wiedergegeben, die anhand von 18 Einzelversuchen an der Rattenaorta gewonnen wurde. Hierbei ist die Spannung in % der maximalen Spannungsentwicklung bei einer Zugabe von $5 \times 10^3 \mu\text{g/l}$ Dopamin angegeben. Aus dem S-förmigen Verlauf der Kurve erkennt man, daß die Schwellendosis für Dopamin unter den gewählten

Bedingungen im Mittel bei 20 $\mu\text{g/l}$ liegt, und daß bereits bei einer Konzentration von 300 $\mu\text{g/l}$ der Spannungsanstieg rund 80 % der Maximalspannung beträgt, so daß hohe Dopamindosen nur noch einen geringen Spannungsanstieg von weiteren 20 % hervorrufen.

Es sei betont, daß nach Dopamingabe in überschwelliger Dosis der Spannungsanstieg nahezu ausnahmslos von spontanrhythmischen Kontraktionen, wie bereits in Abb. 3 beschrieben, eingeleitet wurde. Mit ansteigender Dopaminkonzentration waren die höheren Spannungsanstiege regelmäßig von einer gesteigerten Schrittmacherfrequenz (bis 25/min) und somit von einer höheren Frequenz der rhythmischen Kontraktionen hervorgerufen.

Während der einzelnen Versuche zur Ermittlung der Dosis-Wirkungskurve war häufig in niedrigen Dopaminkonzentrationsbereichen eine spontane Abnahme der Schrittmacherfrequenz und somit der Spannung festzustellen. Diese z. T. intermittierenden spontanen Relaxationen sistierten erst bei mittleren Dopaminkonzentrationen. Für die Aufstellung der Dosis-Wirkungskurve wurden deshalb bei der Auswertung der Wert für niedrige Dosen (bis etwa 40 - 60 $\mu\text{g/l}$) die Maximalwerte des transistorischen Spannungsanstiegs verwendet.

Solche spontanen Relaxationen bei niedrigen Dopamindosen ähneln denen, die - wie Kontrollversuche zeigten - bei Noradrenalingaben von 0,1 - 1,0 $\mu\text{g/l}$ beobachtet werden können.

3) Dosisabhängige Wirkung von Dopamin auf die Vena portae der Ratte

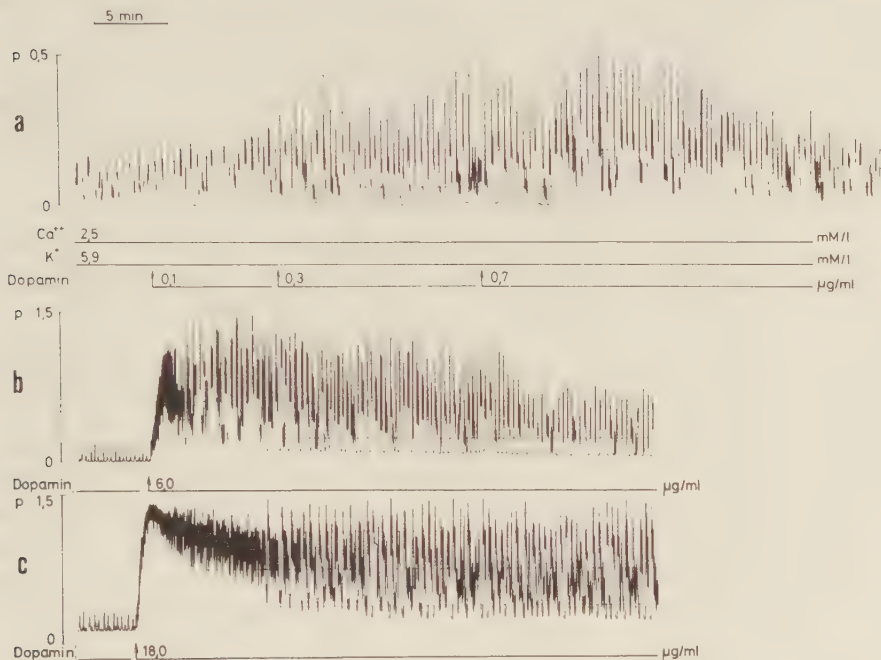


Abb. 5 : Wirkung von Dopamin in unterschiedlicher Dosierung auf die Vena portae der Ratte.

Abb. 5a: Die Gabe von niedrigen Dopamindosen zur physiologischen Krebslösung (0,1 – 0,7 $\mu\text{g/ml}$) führt zu einem Anstieg der Amplitudenhöhe der Spontankontraktionen.

Abb. 5b: Die Gabe von Dopamin in mittlerer Dosierung (6,0 $\mu\text{g/ml}$) führt zu einer deutlichen Amplitudenzunahme der Spontankontraktionen und zu einem initialen Anstieg der Grundspannung der Superpositionen der Einzelkontraktionen.

Abb. 5c: Die Gabe von Dopamin in hoher Dosierung (18 $\mu\text{g/ml}$) führt zu einem Frequenzanstieg und Amplitudenanstieg der Spontankontraktionen und zu einem Anstieg der Grundspannung.

Im Gegensatz zur Rattenaorta zeigt die Vena portae bereits in physiologischer Krebslösung eine rhythmische Spontanaktivität. Die phasischen Kontraktionen wiesen meist konstante Amplituden von 0,2 - 0,5 p auf, zwischen den einzelnen Kontraktionen kehrt die Spannung stets auf den Ruhewert zurück. Die Frequenz beträgt in der Regel 3 - 6/min. Dieses Bild konnte unter Standardbedingungen über viele Stunden beobachtet werden (vgl. 1).

In 12 Versuchen konnte einheitlich beobachtet werden, daß nach Zugabe von Dopamin - in Schwellenkonzentrationen von 0,1 µg/ml - die Amplitude der Einzelkontraktionen - ohne Änderung der Grundspannung und der Frequenz - deutlich zunimmt, wie der Versuch von Abb. 5a zeigt.

Bei Erhöhung der Dopaminkonzentration auf 0,7 µg/ml (Abb. 5a) reagierten die Gefäßstreifen in der Regel wie folgt: Direkt nach der Dopaminzugabe steigt die Grundspannung durch Superposition der Einzelkontraktion und gleichzeitigem Frequenzanstieg gering an, um dann in den folgenden 5 min wieder auf den Ausgangswert zu fallen. Auch die Frequenz kehrt auf den Ausgangswert, in diesem Fall 3/min, zurück. Die Amplitude dagegen verkleinert sich während der ersten Minute nach der Zugabe von 0,7 µg/ml Dopamin durch Superposition der Einzelkontraktionen, um dann in den folgenden 5 min auf einen Wert von 0,55 p zu steigen. Während der weiteren folgenden 9,5 min pendelt die Amplitudenhöhe zwischen 0,5 und 0,55 p, um nach weiteren 12 min auf einen Wert von 0,3 p abzufallen, der allerdings immer noch deutlich höher als der Ausgangswert von 0,25 p bleibt.

Das zweite Beispiel (Abb. 5b) zeigt das Verhalten der Vena portae nach einer Zugabe von 6,0 µg/ml Dopamin. Die Grundspannung steigt in diesem Versuch nach einer Latenzzeit von 25 sec in den ersten 1,5 min maximal auf 0,53 p an, um in der folgenden Zeit auf einen Minimalwert von 0,07 p abzufallen. Der Spannungsanstieg innerhalb der ersten 1,5 min erfolgt durch Superposition jetzt frequenterer Einzelkontraktionen. Mit abfallender Frequenz der Schrittmachererregungen nimmt die Amplitude der Einzelkontraktion extrem zu, um etwa 5 min nach der Dopaminzugabe das sechsfache des Ausgangswertes um 1,5 p zu erreichen. In den folgenden 29 min verringert sich die Amplitudenhöhe allmählich, bleibt jedoch dann konstant um 0,66 p.

25 sec nach der Dopaminzugabe wurde ein Frequenzanstieg von 4/min auf 11/min registriert. Dieser Parameter erreichte aber nach 34 min wieder den ursprünglichen Wert von 4/min.

Das dritte Beispiel (Abb. 5c) zeigt das Verhalten der Vena portae nach einer extremen Dopaminzugabe von 18 µg/ml zur Badeflüssigkeit. Es konnten folgende Veränderungen der mechanischen Aktivität beobachtet werden: Das Präparat reagiert in der ersten Minute mit einem ausgeprägtem Frequenzanstieg. Durch Superposition der Einzelkontraktionen erreicht die Grundspannung 1,13 p, um in den folgenden 29 min auf einen Wert von 0,15 p wieder abzufallen. Die Superpositionen der Einzelkontraktionen halten über die ganze Registrierung an. Die Kontraktionsamplitude erreicht nach 17 min Maximalwerte von 1,2 p, die dann über längere Zeit beibehalten werden.

Aus dieser Versuchsreihe kann gesehen werden, daß bei Untersuchungen mit relativ niedrigen Dopaminkonzentrationen die Präparate in einem vorübergehend ausgeprägtem Anstieg der Kontraktionsamplituden reagieren. Eine Frequenzveränderung konnte nur unmittelbar nach der Dopaminzugabe beobachtet werden. In Versuchen mit mittleren Dopaminkonzentrationen konnte ein kurzfristiger Anstieg der Grundspannung auf Grund der Frequenzzunahme beobachtet werden, während im weiteren Verlauf die Amplitude der Einzelkontraktionen über längere Zeit einen erheblichen Abstieg aufweist. Aus den Untersuchungen mit hohen Dopamindosen wird ein kurzfristiger Grundspannungsanstieg gemessen, der in der Folgezeit wieder beinahe bis gegen die Nulllinie absinkt. Auch in diesem Falle ist das Verhalten der Grundspannung mit den Frequenzveränderungen korreliert. Die Amplitude der Einzelkontraktionen bleibt bis zum Ende der Registrierung (d.h. ca. 60 min) eindeutig erhöht.

Anhand von 10 weiteren Versuchen an der Vena portae wurde eine kumulative Dosis-Wirkungskurve für Dopamin gewonnen (Abb. 6). Hierbei wurde mittels eines Flächenintegrators die pro Minute in Tyrodelösung registrierte Spannung gleich 100 % gesetzt. Wie die Originalregistrierung zeigt, nimmt die Spannungsentwicklung pro Zeiteinheit mit ansteigender Dopaminkonzentration beträchtlich zu. Faßt man die prozentualen Änderungen zusammen (oberer Bildrand), so beobachtet man einen maximalen Spannungsanstieg um 400 % bei einer Dopaminkonzentration um 10 mg/l. Das Steilheitsmaximum dieser Dosis-Wirkungskurve liegt um 1,0 - 3,0 mg/l Dopamin.

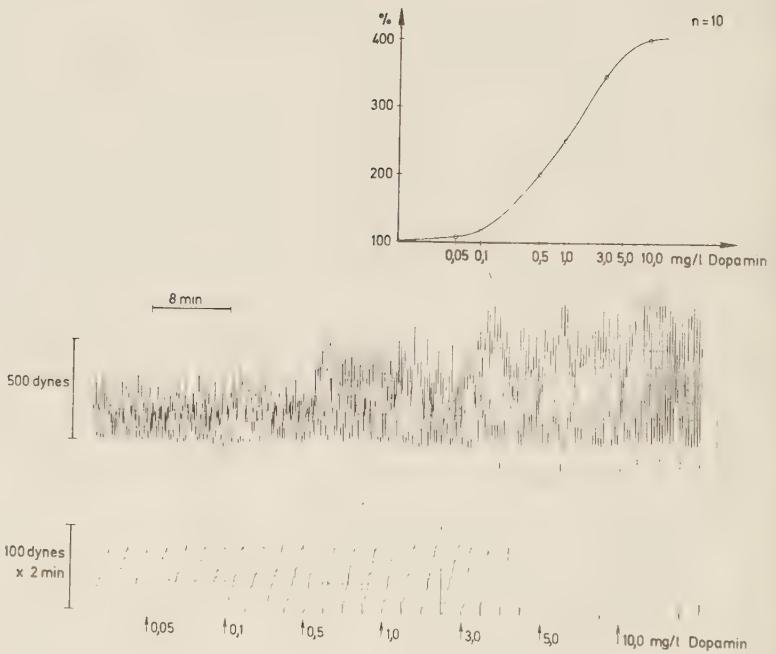


Abb. 6

Dosis-Wirkungskurve für Dopamin an der Vena portae (Näheres siehe Text)

4) Verhalten der mechanischen und elektrischen Aktivität der Vena portae
in physiologischer Lösung und nach Dopaminzugabe

Ursache für die Zunahme der Amplituden der rhythmischen Kontraktionen der Vena portae ist die unter Dopamineinfluß veränderte elektrische Aktivität derselben.

Dies zeigt das Experiment in Abb. 7a - e:

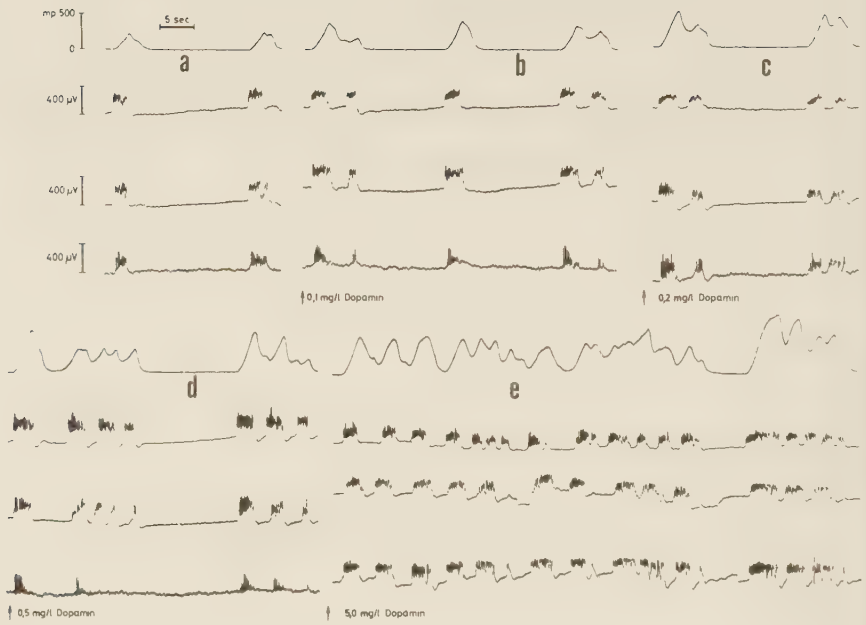


Abb. 7 : Verhalten der mechanischen- und elektrischen Aktivität eines Venae-portae-Präparats in physiologischer Lösung und nach Dopaminzugabe.

Abb. 7a: Bereits in physiologischer Lösung treten rhythmische Kontraktionen (4 - 6/min) auf, die streng mit typischen Spike-bursts (abgeleitet von allen drei pressure-electrodes) korreliert sind.

Abb. 7b - d: Mit zunehmender Dopaminkonzentration beobachtet man nicht nur eine Verbreiterung der Spike-bursts, sondern auch eine Zunahme der Entladungsfrequenz. Beide Dopamineffekte führen zu einer Amplitudenvergrößerung der rhythmischen Kontraktionen.

Abb. 7e: Nach Erhöhung der Dopaminkonzentration auf 5,0 mg/l wird neben einer erheblichen Frequenzsteigerung des ursprünglichen Schrittmacherzentrums auch die Aktivierung neuer Erregungszentren induziert. Es kommt neben einer weiteren Amplitudenzunahme der einzelnen Kontraktionen zu einer Superposition derselben mit konsequenten Anstieg der Grundspannung.

In physiologischer Lösung bleibt die Grundspannung zwischen den einzelnen Kontraktionen konstant. Die Schrittmachererregungen erreichen in diesem Falle alle drei Elektroden. Da die Impulse in konstanten zeitlichen Abständen und immer in gleicher Reihenfolge zuerst die rechte (in der Abbildung die untere), dann die mittlere (in der Abbildung die mittlere) und schließlich die linke (in der Abbildung die obere) Elektrode erreichen, muß der regelmäßig feuernde Schrittmacher in unmittelbarer Nähe der rechten oder zwischen der rechten und der mittleren Elektrode liegen. Infolgedessen läßt sich aus der zeitlichen Differenz im Auftreten der Potentiale an der mittleren und linken Elektrode die Erregungsleitungsgeschwindigkeit errechnen, die in physiologischer Lösung um 2 cm/sec liegt. Die Abbildung zeigt weiterhin deutlich, daß Dopamin erst in einer Konzentration um 0,1 mg/l einen deutlichen Amplitudenzuwachs der einzelnen Kontraktionen infolge der gesteigerten Entladungsfrequenz und der verlängerten Burstdauer hervorruft.

Mit zunehmender Dopaminkonzentration (0,2 mg/l; 0,5 mg/l) werden offensichtlich zusätzliche Schrittmacherzentren in der Wand der Vena portae aktiviert, so daß eine exakte Korrelation zwischen elektrischen Impulsen und mechanischer Antwort nur noch zum Teil möglich ist.

Schließlich war neben einer Amplitudenzunahme regelmäßig auch eine Superposition einzelner Kontraktionen mit konsequentem Anstieg der Grundspannung zu beobachten; in diesem Experiment bei einer Konzentration von 5 mg/l Dopamin.

5) Einfluß von Noradrenalin auf die durch Dopamin maximal und minimal
stimulierte Rattenaorta

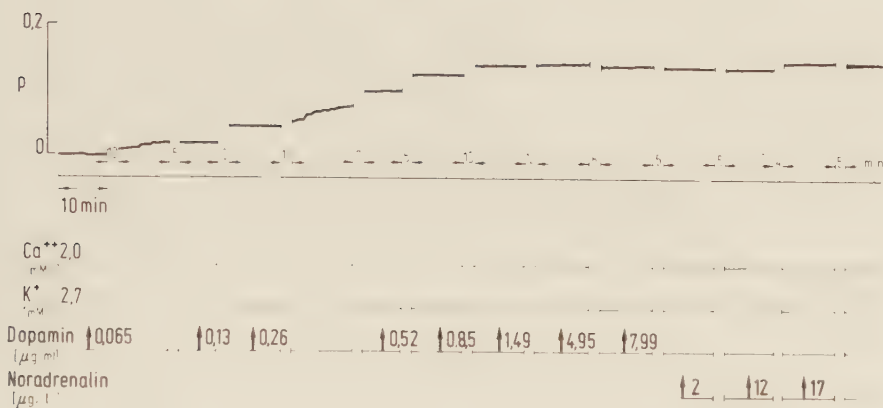


Abb. 8a

Reaktion der durch Dopamin maximal stimulierten Rattenaorta auf Noradrenalingabe. Durch die Gabe von 7,99 $\mu\text{g/ml}$ Dopamin kommt es zu einem maximalen Spannungsanstieg des Aortenstreifens, der auch durch hohe Noradrenalingaben (17 $\mu\text{g/l}$) nicht gesteigert werden kann.

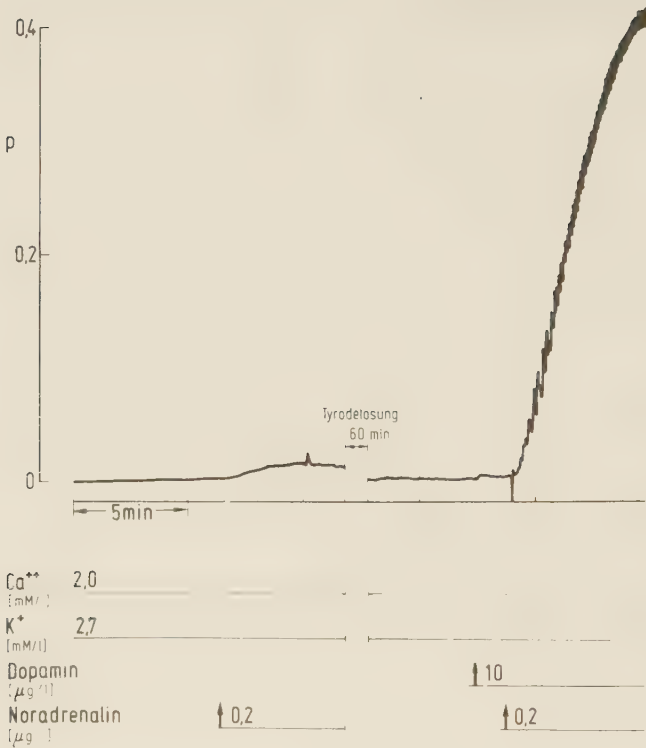


Abb. 8b

Reaktion der durch Dopamin minimal stimulierten Rattenaorta auf Noradrenalingabe. Während die primäre Gabe von 0,2 μg/l Noradrenalin nur einen geringen Spannungsanstieg bedingt, führt die gleiche Dosis zu einem steilen Spannungsanstieg des Präparats, wenn kurz davor eine an sich kaum wirksame Dopamingabe von 10 μg/l erfolgt.

Wie die vorausgegangenen Ausführungen gezeigt haben, besteht offensichtlich zwischen Noradrenalin und Dopamin nur ein quantitativer kein qualitativer Unterschied. Beide Pharmaka bewirken an der isolierten Rattenaorta - unabhängig von nervalen Einflüssen - einen Anstieg der Spannung, hervorgerufen durch Superposition rhythmischer Kontraktionen.

Es wurde nun untersucht, inwieweit die kombinierte Applikation von Dopamin und Noradrenalin die Spannung der Muskulatur der Rattenaorta beeinflusst. Vor allem sollte diese Versuchsreihe klären, inwieweit sich die rhythmische Aktivität der Präparate - im Vergleich zu der Einzelwirkung der Pharmaka - verändert.

Dazu wurde der Einfluß von Noradrenalin sowohl auf die durch Dopamin maximal, als auch minimal stimulierte Rattenaorta untersucht. Es konnten folgende Beobachtungen bei 11 Versuchen gemacht werden, bei denen die Aorta maximal durch Dopamin erregt wurde. Der folgend beschriebene Versuch steht repräsentativ: Der Gefäßstreifen zeigte während der einstündigen Anpassungszeit, die der Präparation und Einspannung in das Badegefäß folgte, einen Abfall der vorgegebenen Spannung von 0,5 p bis zu einer konstanten Ruhespannung. Nach Zugabe von 0,065 µg/ml Dopamin zur Badelösung steigt die Grundspannung von 0 auf 0,02 p. Erhöht man die Dopaminkonzentration auf 0,13 µg/ml, so reagiert der Gefäßstreifen mit einem Spannungsanstieg um weitere 0,03 p, um so einen Wert von 0,05 p zu erreichen. Gibt man erneut soviel Dopamin in die Badelösung, daß die Konzentration auf 0,26 µg/ml steigt, so kann ein Spannungsanstieg von 0,05 p, das heißt ein Gesamtspannungsanstieg von 0,1 p registriert werden. Bei dieser Dopaminkonzentration werden erstmals rhythmische Kontraktionen sichtbar. Dieses Bild wird aber nur für 10 min beobachtet, dann erfolgt der weitere Spannungsanstieg scheinbar tonisch. Bei einer weiteren Erhöhung der Dopamindosis auf 0,52 µg/ml wird ein Spannungsanstieg von 0,03 p, das heißt, ein Gesamtspannungsanstieg von 0,15 p gemessen. Bei weiteren Steigerungen von 0,85 µg/ml auf 1,49 µg/ml, 4,95 µg/ml und 7,99 µg/ml Dopamin reagiert das Präparat mit keinem weiteren Spannungsanstieg, die Spannung bleibt konstant bei etwa 0,15 p stehen.

Werden nun zur Tyrodelösung mit 7,99 µg/ml Dopamin 2 µg/l Noradrenalin zugegeben, so reagiert der durch Dopamin maximal erregte Gefäßstreifen nicht. Die Gefäßspannung bleibt 18 min lang konstant bei 1,5 p. Auch bei

einer weiteren Erhöhung der Noradrenalin-dosis auf $12 \mu\text{g/l}$ kann ein kaum meßbarer Spannungsanstieg von $0,005 \text{ p}$ registriert werden. Bei weiterer Erhöhung der Noradrenalin-konzentration auf $17 \mu\text{g/l}$ bleibt die Spannung konstant bei dem vorher gemessenen Wert stehen. (s. Abb. 8a).

Aus dem Versuch kann gesehen werden, daß ein Gefäßstreifen, der durch etwa $8 \mu\text{g/ml}$ Dopamin maximal stimuliert worden ist, auch nach einer sehr hohen Noradrenalin-zugabe von $17 \mu\text{g/l}$ mit keinem weiteren Spannungsanstieg mehr reagiert. In einem mittleren Konzentrationsbereich wirkten Dopamin und Noradrenalin gegenseitig additiv, unabhängig davon, welche Substanz zuerst der Badeflüssigkeit eingegeben wurde. Ein spiegelbildliches Verhalten der Rattenaorta konnte auch in Versuchen beobachtet werden, in denen die Präparate in umgekehrter Reihenfolge zuerst mit Noradrenalin stimuliert wurden.

In weiteren 5 Versuchen wurde die Wirkung von Noradrenalin auf den durch Dopamin minimal erregten Gefäßstreifen untersucht. Folgendes Verhalten der Gefäßspannung konnte regelmäßig beobachtet werden: Nach Zugabe von $0,2 \mu\text{g/l}$ Noradrenalin waren minimale Spannungsanstiege um $6 - 10 \text{ mp}$ zu registrieren. Um dann die Schwellendosis für Dopamin am gleichen Gefäßstreifen zu ermitteln, wurde die Badelösung mit frischer Tyrodelösung ausgetauscht, bis die Ausgangsruhespannung wieder erreicht wurde. Erst etwa 90 min später erfolgte die Zugabe von $10 \mu\text{g/l}$ Dopamin, die zu einem kaum meßbaren Spannungsanstieg führt. Erfolgte dann nach 3 min die Zugabe von $0,2 \mu\text{g/l}$ Noradrenalin, das war die minimale Dosis, die im Experiment von Abb. 8b einen Spannungsanstieg von 6 mp induziert hatte, so reagierten die Präparate mit einer Latenzzeit um 20 sec mit einem steilen Spannungsanstieg, hervorgerufen durch Superposition frequenter Einzelkontraktionen (s. Abb. 8b).

6) Wirkung von Phenoxybenzamin auf die durch Dopamin erregte Gefäß-
muskulatur der Aorta thoracica der Ratte



Abb. 9a

Phenoxybenzaminbedingte Blockierung der konstriktorischen Dopaminwirkung auf die Aortenpräparate.

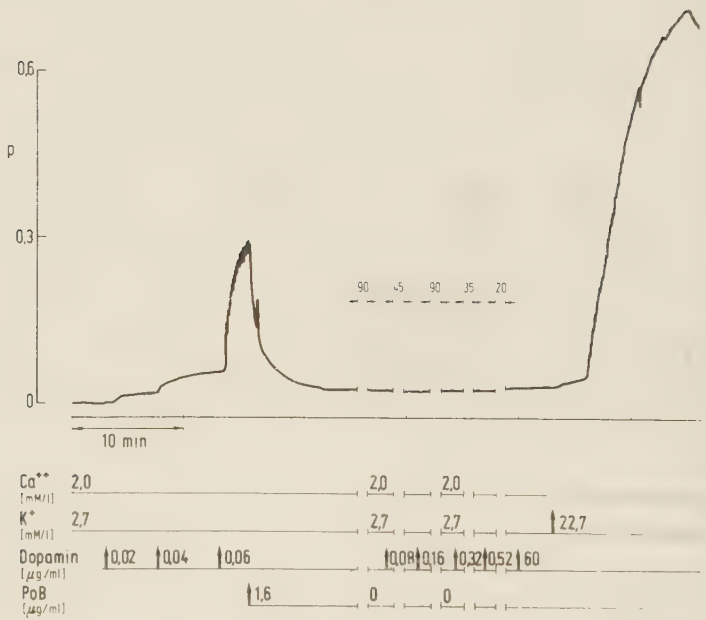


Abb. 9b

Abhängigkeit der Blockierung der Dopaminwirkung durch Phenoxybenzamin vom Depolarisationszustand des Präparats.

Diese Versuchsreihe wurde unternommen, um zu untersuchen, inwieweit der durch Dopamin erzeugte Spannungsanstieg der Gefäßmuskulatur der Ratten-aorta durch den α -Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin zu hemmen ist. Aus der Literatur ist ja zu entnehmen, daß sowohl eine α -rezeptorische Wirkung von Dopamin, als auch dopaminspezifische Rezeptoren postuliert worden sind (35; 51).

Für diese Untersuchungen wurden 7 Versuche unternommen, für die die Beschreibung des folgenden Versuches beispielhaft sein soll: Der Gefäßstreifen, dessen Spannung sich nach der Vordehnung auf 0,5 p wieder auf eine konstante Ruhespannung eingestellt hat, wird mit 0,2 $\mu\text{g/ml}$ Dopamin erregt. Das Präparat reagiert durch Superposition der Einzelkontraktionen, die sich nach einer Latenzzeit von 50 sec ausbilden, mit einem Spannungsanstieg, der bereits nach 2,5 min 0,23 p beträgt. Zu Beginn des Spannungsanstiegs beträgt die Amplitude der Einzelkontraktion 0,1 p, um dann 4 min später am Spannungsmaximum in einen unvollkommenen Tetanus überzugehen. Die Frequenz der spontanen Erregungen beträgt 4/min.

Gibt man am Spannungsmaximum von 0,23 p $2 \times 10^{-4} \mu\text{g/ml}$ Phenoxybenzamin in die Bade Flüssigkeit, so reagiert der Gefäßstreifen mit einem Spannungsabfall bis auf 0,03 p über dem Ausgangswert gemessen in Tyrodelösung. Nach 0,8 min steigt die Spannung unter Ausbildung von Kontraktionen mit Amplituden bis zu 0,1 p spontan an, wobei die Frequenz der Kontraktionen in der ersten 1,6 min 2 beträgt, um dann in den folgenden 1,6 min auf 7 anzusteigen.

Nach Erhöhung von Phenoxybenzamin auf $3 \times 10^{-4} \mu\text{g/ml}$ fällt die Spannung erneut ab, um sich dann auf einen Wert von 0,03 p einzustellen. Im Laufe des Spannungsabfalls sind rhythmische Kontraktionen nicht erkennbar. Die Spannung bleibt schließlich auf 0,07 p stehen und zeigt 15 min lang - bis auf eine spontane Einzelkontraktion - keinen spontanen Anstieg mehr.

Bei Erhöhung der Dopaminkonzentration auf 0,32 $\mu\text{g/ml}$ reagiert der Gefäßstreifen überhaupt nicht. Erst bei der Erhöhung der Dopamindosis auf 0,42 $\mu\text{g/ml}$ kann nach einer Latenzzeit von 1,6 min ein Spannungsanstieg gemessen werden, der nach 2,5 min - durch Superposition der Einzelkontraktion - 0,18 p über dem Ausgangswert der Ruhespannung erreicht hat, das heißt, die Spannung ist um 0,1 p gegenüber ihrem zuletzt gemessenen Wert angestiegen. Die Frequenz der Einzelkontraktionen beträgt in der ersten

min nach der Zugabe 12/min.

Erhöht man beim Erreichen des Spannungsmaximums die Phenoxybenzamin-konzentration auf 6×10^{-4} $\mu\text{g/ml}$, so wird die rhythmische Aktivität kurz danach blockiert und die Gefäßspannung fällt innerhalb der nächsten 6,5 min bis auf 0,05 p über dem Ausgangswert.

Bei einer Erhöhung der Dopaminkonzentration auf 0,52 $\mu\text{g/ml}$ ist keine Gefäßreaktion zu beobachten. Das Gleiche gilt für eine Konzentrationserhöhung auf 0,62 $\mu\text{g/ml}$ Dopamin. Erst bei einer weiteren Erhöhung der Dosis auf 0,92 $\mu\text{g/ml}$ kann nach einer Latenzzeit von 45 sec erneut rhythmische Aktivität beobachtet werden, verbunden mit einem geringem Spannungsanstieg. Die Frequenz der Kontraktion beträgt hier 4/min. Der Spannungsanstieg sinkt aber nach 5 min spontan wieder auf 0,05 p über den Ausgangswert.

Nach 8 min wird die Dopaminkonzentration auf 1,12 $\mu\text{g/ml}$ erhöht, worauf der Gefäßstreifen mit einer Latenzzeit von 6 min wieder mit einer Erhöhung der Spannung durch Superposition der Einzelkontraktionen reagiert.

Nach erneuter Erhöhung der Phenoxybenzaminkonzentration auf 10^{-3} $\mu\text{g/l}$ fällt die Spannung des Gefäßstreifens auf 0,04 p, wobei rhythmische Kontraktionen nicht mehr beobachtet werden können.

Nach dieser Blockade vermag auch eine Erhöhung der Dopaminkonzentration auf 13,2 $\mu\text{g/ml}$ und 19,2 $\mu\text{g/ml}$ nicht, einen erneuten Spannungsanstieg hervorzurufen. (s. Abb. 9a)

Um den Nachweis zu erbringen, daß Phenoxybenzamin die Dopaminwirkung spezifisch blockiert, wurden Versuche unternommen, bei denen das Gefäß zuerst durch Dopamin stimuliert, dann durch Phenoxybenzamin blockiert und schließlich mit Kalium depolarisiert wurde. Der folgende typische Versuch zeigt, daß nach Zugabe von 0,02 $\mu\text{g/ml}$ Dopamin der Gefäßstreifen mit einem tonischen Spannungsanstieg von 0,02 p reagiert. Bei weiterer Erhöhung der Dopaminkonzentration auf 0,04 $\mu\text{g/ml}$ kommt es zu einem weiteren Spannungsanstieg von 0,03 p, das heißt, die Gesamtspannung steigt um 0,05 p gegenüber dem Wert in der Kontrollperiode. Wird die Dopamindosis auf 0,06 $\mu\text{g/ml}$ erhöht, so kommt es zu einem phasischen Spannungsanstieg bis zu einem Wert von 0,28 p. Die Frequenz der Spontankontraktionen beträgt 9/min.

Blockiert man jetzt den Gefäßstreifen akut mit 1,6 $\mu\text{g/ml}$ Phenoxybenzamin, so wird ein steiler Spannungsabfall ohne erkennbare rhythmische Aktivität registriert. Nach 6 min hat die Gefäßspannung nahezu den Ausgangswert

erreicht. Anschließend wurde das Präparat mehrfach mit Tyrodelösung ausgewaschen - 90 min später wurde versucht mit steigenden Dopaminkonzentrationen das Präparat erneut zu aktivieren. Wie die Abbildung zeigt, vermögen in diesem Falle auch extrem hohe Dopamindosen einen Spannungsanstieg nicht hervorzurufen.

Wird jedoch die K^+ -Konzentration der Tyrodelösung, die $^{60}\mu\text{g/ml}$ Dopamin enthält, auf 22,7 mM/l erhöht, so reagiert das Präparat nach einer Latenzzeit von 0,5 min durch Superposition einzelner Kontraktionen mit einem steilen Spannungsanstieg, der bereits nach 10 min einen Maximalwert von 0,68 p erreicht hat (s. Abb. 9b).

Aus den beiden oben beschriebenen Versuchen geht hervor, daß sich die Dopaminwirkung am isolierten Gefäßstreifen der Rattenaorta dosisabhängig von Phenoxybenzamin hemmen läßt. Dabei läßt sich die Spezifität der Dopaminblockierung durch eine Beeinflussung des Gefäßstreifens durch Kalium beweisen: Das durch Phenoxybenzamin blockierte Gefäß reagiert nicht auf Dopamin, wohl aber auf Kalium mit einem steilen Spannungsanstieg. Eine ähnliche Spezifität der Blockierbarkeit der Dopaminwirkung durch Phenoxybenzamin konnte auch an der Vena portae der Ratte ($n = 3$) nachgewiesen werden.

7) Dopaminwirkung auf die Gefäßmuskulatur der Rattenaorta in Abhängig-
keit von der extrazellulären Kaliumkonzentration

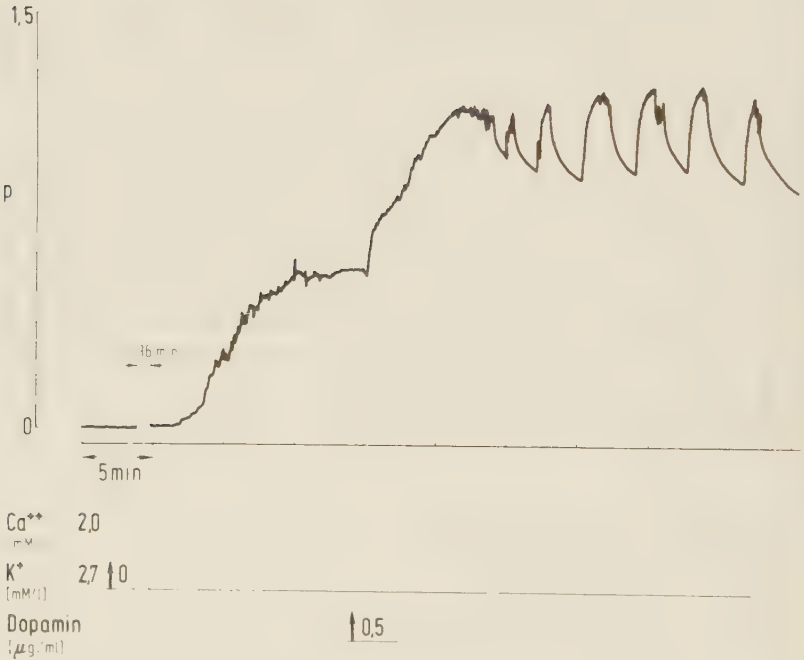


Abb. 10a

Wird die Kaliumkonzentration in der Tyrodelösung auf Null reduziert, so kommt es zu einem phasischen Spannungsanstieg, der durch Zugabe von Dopamin (0,5 µg/ml) verstärkt wird.



Abb. 10b

Nach Erhöhung der $[K^+]_o$ auf 16,7 mM/l hat das Präparat eine steady-state Spannung von 150 mp erreicht und wird von einem regelmäßig feu-ernden Schrittmacher (8/min) gesteuert. Dopamin (6,5 µg/ml) bedingt über eine Frequenzbeschleunigung einen weiteren Spannungsanstieg auf 260 mp. Durch die hohe Schrittmacherfrequenz kommt es zu einer tetanischen Kontraktur des Präparats.

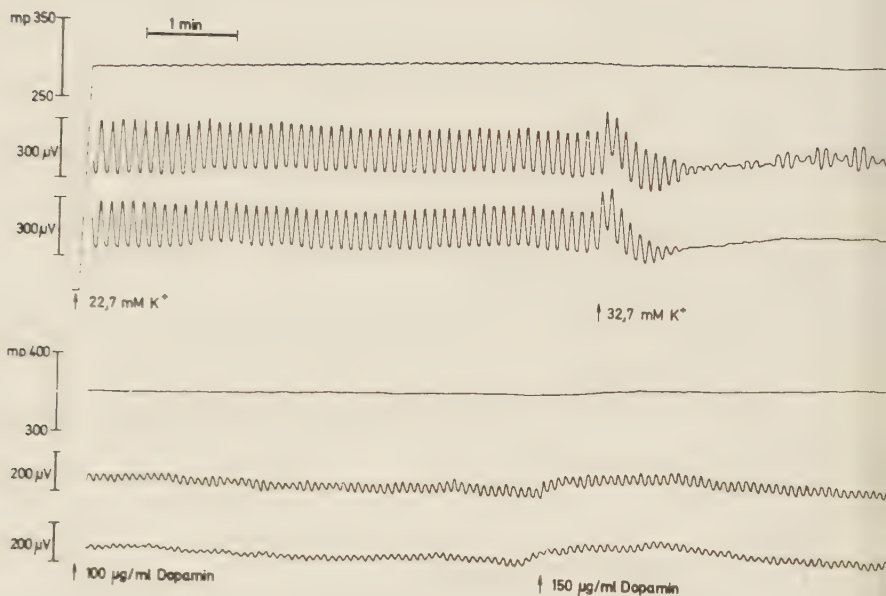


Abb. 10c

Nach Erhöhung der $[K^+]_o$ auf 22,7 mM/l und weiter auf 32,7 mM/l kommt es zu einer tetanischen Kontraktur des Präparats. Dieser maximale Spannungsanstieg kann auch durch die Zugabe von 100 μg/ml Dopamin nicht weiter gesteigert werden. Die bei Erhöhung der $[K^+]_o$ auf 32,7 mM/l nicht mehr registrierten Schrittmacherimpulse können bei Zugabe von Dopamin (100 bzw. 150 μg/ml) als Ausdruck einer verbesserten Erregungsüberleitung erneut abgelesen werden.

Um die Frage zu klären, inwieweit die Dopaminwirkung von der extrazellulären Kaliumkonzentration abhängt, wurden 10 Präparate entweder in kaliumfreier Tyrodelösung oder bei erhöhter extrazellulärer Kaliumkonzentration untersucht.

In den 5 Versuchen, in denen die Kaliumkonzentration auf 0 mM/l reduziert wurde, konnte folgendes Verhalten der Aortenpräparate beobachtet werden (Abb. 10a): Nach der einstündigen Anpassungszeit, die der passiven Vordehnung auf 0,5 p folgte und Erreichen einer konstanten Ruhespannung, wurde die normale Tyrodelösung gegen eine Lösung ausgetauscht, die keine Kaliumionen enthielt. Nach einer mehr oder weniger langen Latenzzeit (in diesem Versuch nach 41 min) beobachtete man einen häufig phasischen Spannungsanstieg, der in diesem Versuch nach 15 min einen konstanten Wert von 0,6 p erreicht hat. Werden nun 0,5 μ g/ml Dopamin in die Badeflüssigkeit gegeben, dann erfolgt ein weiterer Spannungsanstieg, der nach 8 min 0,6 p beträgt, das heißt, die Gesamtspannung ist um 1,2 p gemessen gegenüber dem Ausgangswert angestiegen. Aus diesem Versuch geht hervor, daß die Gefäßmuskulatur der Rattenaorta trotz Eliminierung der Kaliumionen aus der Badelösung auf die Zugabe von Dopamin mit einem Spannungsanstieg reagiert.

Werden die Präparate andererseits mit unterschiedlichen Kaliumkonzentration depolarisiert, so beobachtet man folgendes (Abb. 10b): Das Aortenpräparat erreicht bei einer Erhöhung von "normal" 2,7 mM/l auf 16,7 mM/l eine Spannung von ca. 150 mp und wird von einem regelmäßig feuernden Schrittmacher (8 Impulse/min) gesteuert. 3 min nach der Gabe von 6,5 μ g/ml Dopamin ist die Spannung auf Grund der erhöhten Entladungsfrequenz, jetzt 16/min, um etwa 110 mp auf 260 mp angestiegen. Die gesteigerte Schrittmacherfrequenz hat zu einer tetanischen Kontraktur des Präparats geführt, die Ausdruck einer relativ hochfrequenten elektrischen Aktivität der glatten Gefäßmuskelzellen ist.

In Abb. 10 c sieht man, daß nach Erhöhung der $[K^+]_o$ auf 22,7 mM/l es zu einer tetanischen Kontraktur des Präparats kommt. Dieser maximale Spannungsanstieg kann auch durch die Zugabe von 100 μ g/ml Dopamin nicht weiter gesteigert werden. Die bei der Erhöhung der $[K^+]_o$ auf 32,7 mM/l nicht mehr registrierten Schrittmacherimpulse können bei Zugabe von 100 bzw. 150 μ g/ml Dopamin als Ausdruck einer verbesserten Erregungsüberleitung erneut abgelesen werden.

DISKUSSION

Die hier geschilderten Versuchsergebnisse zeigen - wie auch schon frühere Untersuchungen - daß die untersuchte glatte Muskulatur sowohl der Ratten-aorta wie auch die Vena portae (bereits in physiologischer Lösung) nach Stimulierung mit gefäßaktiven Substanzen die Fähigkeit zur autogenen Erregungsbildung besitzt.

Die Wirkung von Dopamin auf das kontraktile Verhalten des Ratten-aortenstreifens läßt sich folgendermaßen charakterisieren: Wenn im "Ruhe-tonus" Dopamin in einer Konzentration über $10 - 20 \mu\text{g/l}$ der Badelösung zugegeben wird, so war regelmäßig ein Anstieg der Gesamtspannung zu beobachten. Hierbei konnten immer rhythmisch auftretende Potentialänderungen von beiden Enden des Präparats abgeleitet werden; auch dann, wenn der Spannungsanstieg scheinbar tonisch erfolgte. Hieraus kann geschlossen werden, daß die Erregungsbildung unter Dopamineinwirkung an einer oder mehreren Stellen des Präparats erfolgt und von dort aus myogen fortgeleitet wird, wobei das entstehende Kontraktionsbild von Zahl und Frequenz der aktivierten Schrittmacherzentren und der Größe der von diesen gesteuerten Bereichen abhängt. Diese Wirkung von Dopamin auf die Kontraktilität des Aortenstreifens ist mit der von Noradrenalin vergleichbar, wobei offensichtlich nur ein quantitativer Unterschied besteht. Die Schwellendosis für Dopamin liegt allerdings beträchtlich höher.

Bei der Ermittlung der Dosiswirkungskurve für Dopamin wurde erwartungsgemäß ein S-förmiger Verlauf der jeweiligen Spannungswerte determiniert, wobei das Steilheitsmaximum in einem Bereich zwischen 10^2 und $10^2 \times 3 \mu\text{g/l}$ lag. Hierbei bewirkten Dopamindosen um $5 \times 10^2 \mu\text{g/l}$ einen Anstieg auf 90 %, der bei $5 \times 10^3 \mu\text{g/l}$ als maximal (100 %) definierten Spannungsentwicklung unter Dopamin (41, 42). Diese Befunde lassen vermuten, daß auch in vivo die Ansprechbarkeit der Gefäße auf die konstriktorische Wirkung von Dopamin begrenzt sein dürfte.

Wie bereits erwähnt, zeigt die Vena portae der Ratte schon in physiologischer Lösung eine ausgeprägte spontane rhythmische Aktivität, die von regelmäßigen Kontraktionen mit einer Frequenz um 3 - 5/min gekennzeichnet ist. In den Intervallen zwischen den Kontraktionen bleibt die Spannung über Stunden konstant. Die einzelnen Kontraktionen sind streng

mit dem Auftreten von spike-bursts (1). Die Wirkung von Dopamin auf das mechanische und elektrische Verhalten der Vena portae kann folgendermaßen beschrieben werden: Wird Dopamin in einer Konzentration von 0,1 mg/l in die Badelösung gegeben, dies bedeutet das 10-fache der Schwellendosis wie für die Rattenaorta, so tritt eine eindeutige Amplitudenvergrößerung der Einzelkontraktionen hervor, die, wie die gleichzeitige Ableitung der elektrischen Aktivität zeigen konnte, von einer Zunahme sowohl der Frequenz wie der Dauer der spike-bursts bewirkt wird; während in normaler Krebslösung eine eindeutige Korrelation zwischen den Schrittmacherimpulsen und der mechanischen Aktivität möglich war, läßt sich mit zunehmender Dopaminkonzentration der Entstehungsort der Erregungen, trotz der drei entlang des Präparats gelegenen Pressure Elektroden, nicht mehr genau ermitteln. Demzufolge vermag Dopamin in höheren Konzentrationen offensichtlich zusätzliche Schrittmacherzentren in der Wand der Vena portae zu aktivieren, so daß nicht nur eine Amplitudenzunahme der Einzelkontraktionen, sondern auch durch Superposition derselben ein Anstieg der Grundspannung eintritt. Diese venokonstriktorische Wirkung läßt auf einen gesteigerten Rückfluß in vivo unter Dopamininfusion vermuten und könnte über einen erhöhten Füllungsdruck eine Erklärung für das Ausbleiben eines Abfalles des rechts- oder linksventrikulären enddiastolischen Druckes trotz ausgeprägter Zunahme der Schlagarbeit bei herzinsuffizienten Patienten (40) bieten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen am Aortenpräparat über die Wirkung von Dopamin in Kombination mit Noreadrenalin haben gezeigt, daß bei maximaler Erregung des Präparats mit einem der beiden Katecholamine das andere die Spannung des Gefäßstreifens nicht mehr zu steigern vermag. Auf die gleichzeitige Gabe von knapp überschwelligen Dosen beider Pharmaka, die ansonsten eigentlich nur einen geringen Spannungsanstieg der Präparate hervorrufen, reagieren die Gefäßstreifen regelmäßig mit einem steilen Spannungsanstieg, der bei weitem über einer einfachen Summation beider Substanzen hinausging. Demzufolge darf eine potenzierende Wirkung beider Pharmaka im niedrigen Konzentrationsbereich angenommen werden. In Bezugnahme auf die klinische Anwendung sind diese Beobachtungen insofern von Bedeutung, da Untersuchungen am herzinsuffizienten Menschen gezeigt haben, daß das Maximum der positiv inotropen und der natriuretischen Wirkung von Dopamin bei einer Infusion von 90 - 175 μ g/min erreicht wird, eine Konzentration, die in der Regel den arteriellen Mitteldruck am Menschen

nicht signifikant erhöht (40). Demzufolge lassen unsere in vitro erhobenen Befunde vermuten, daß, wenn eine zusätzliche Erhöhung des arteriellen Drucks angestrebt wird, diese bei simultaner Gabe von Dopamin von geringen Dosen Noradrenalin erreicht werden dürfte.

Die Abhängigkeit der Dopaminwirkung von der extrazellulären Kaliumkonzentration weist daraufhin, daß nur bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration über 30 mM/l eine zusätzliche Stimulierung des Gefäßstreifens durch Dopamin nicht mehr möglich ist, während bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration zwischen 0 und 20 mM/l Dopamin immer eine Spannungszunahme durch Erhöhung der Schrittmacherfrequenz bewirkt. Aus diesen Befunden ist zu schließen, daß die Dopaminwirkung auf die glatte Muskulatur weitgehend unabhängig vom Polarisationszustand derselben ist.

Wie bereits einleitend erwähnt, bewirkt Dopamin in niedrigen Konzentrationen eine von α - und β -Rezeptorenblockern unabhängige, direkte Vasodilatation der Nierenarterien, die zum Teil durch Haloperidol aufgehoben werden kann (20, 35, 51).

Ähnliches wurde für die Mesenterialarterien des Hundes beschrieben, wobei hier allerdings eine vorübergehende Abnahme des Flusses zu beobachten war, während die sekundäre Flußzunahme eher Ausdruck des positiv umschriebenen Dopaminwirkung sein dürfte (14). An den Koronargefäßen wurde eine Abnahme des Widerstands unter Dopamin gesehen, was mit dem erhöhten Sauerstoffverbrauch unter dieser Substanz erklärt werden kann (11), wenn auch in anderen Versuchen eine Koronardilatation nach α - und β -Rezeptorenblockade beobachtet wurde (45).

Dopamin bewirkt in mittleren und höheren Dosierungen im Mesenterial- und Nierengebiet eine Vasokonstriktion, was für eine vorwiegend α -stimulierende Wirkung dieser Substanz auf die glatte Gefäßmuskulatur spricht. Unsere Untersuchungen haben allerdings gezeigt, daß Dopamin an der glatten Gefäßmuskulatur der Ratte qualitativ wie Noradrenalin wirkt, wobei die Schwellenkonzentration sowohl für die Aortenpräparate, wie für die Vena portae um fast 10-20-fach höher liegen. Berücksichtigt man die Tatsache, daß sämtliche Dopaminwirkungen durch Phenoxybenzamin blockierbar waren, so darf der Schluß gezogen werden, daß das Brenzkatechin eine reine α -stimulierende Wirkung auf die untersuchte glatte Gefäßmuskulatur aufweist.

Über den exakten Wirkungsmechanismus dieses Katecholamins an der Membran der glatten Gefäßmuskulatur kann anhand unserer Untersuchungen

keine abschließende Aussage gemacht werden.

Die weitgehende Unabhängigkeit der Dopaminwirkung von der extrazellulären Kaliumkonzentration weist allerdings darauf hin, daß ähnlich wie für Noradrenalin die Aktivierung der Schrittmacherzentren über eine von Dopamin induzierte direkte oder indirekte Erhöhung der Ca^{++} -Permeabilität bzw. Ca^{++} -Freisetzungsgeschwindigkeit erfolgen dürfte (vgl. Biamino / Johansson).

ZUSAMMENFASSUNG

Die direkte Wirkung von Dopamin auf den Tonus der Gefäßmuskulatur wurde in 96 Einzelversuchen an Präparaten der Aorta thoracica und der Vena portae der Ratte untersucht. In 30 Versuchen wurden neben der mechanischen simultan auch die elektrische Aktivität registriert.

Die Ergebnisse zeigen:

- 1) Dopamin bewirkt eine von Potentialänderungen eingeleitete und unterhaltene Spannungszunahme der Spiralstreifen der Rattenaorta in Konzentration $10 \mu\text{g/l}$.
- 2) Der Verlauf der Dosis-Wirkungskurve von Dopamin ist S-förmig mit einem Steilheitsmaximum zwischen 10^2 und $3 \times 10^3 \mu\text{g/l}$.
- 3) Dopamin bewirkt an der Vena portae in Konzentrationen $0,1 \text{ mg/l}$ eine Amplitudenzunahme der Einzelkontraktionen und einen Frequenzanstieg der Schrittmachererregungen. In hohen Konzentrationen aktiviert Dopamin zusätzliche Schrittmacherzentren.
- 4) Die Dopaminwirkung auf die untersuchte Gefäßmuskulatur ist von der extrazellulären Kaliumkonzentration in einem Bereich zwischen 0 und 20 mM/l weitgehend unabhängig.
- 5) Dopamin und Noradrenalin wirken auf die untersuchte Gefäßmuskulatur additiv. In niedrigen Konzentrationen wird sogar ein potenzierender Effekt vermutet, der die kombinierte Anwendung beider Katecholamine bei der Behandlung von definierten Schocksituationen (herabgesetzte myokardiale Kontraktilität und periphere Vasodilatation) sinnvoll erscheinen läßt.
- 6) Alle durch Dopamin bewirkten Veränderungen des Gefäßtonus waren in unseren Versuchen durch Phenoxybenzamin hemmbar. Daraus kann auf eine reine α -stimulierende Wirkung von Dopamin auf die untersuchte glatte Gefäßmuskulatur geschlossen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AXELSSON, J., WAHLSTRÖM, B., JOHANSSON, B., JONSSON, O.: Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity on the rat portal vein. *Circulat. Res.* 21, 609 (1967)
- 2) BAGWELL, E., DANIELL, H.B.: Comparative effects of dopamine and norepinephrine on myocardiac function and metabolism during experimental cardiogenic shock. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 173, 357 (1970)
- 3) BIAMINO, G., THRON, H.L.: Spontanrhythmik und kontraktile Tonus der isolierten Rattenaorta in Abhängigkeit von der extrazellulären Noradrenalin-, K^+ - und Ca^{++} -Konzentration. *Pflügers Arch.* 305, 361 (1969)
- 4) BIAMINO, G., KRUCKENBERG, P., WESSEL, H.J.: Über Beziehungen zwischen Tonus und elektrischer Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur. *Pflügers Arch.* 315, 212 (1970)
- 5) BIAMINO, G., KRUCKENBERG, P.: Synchronization and conduction of excitation in the rat aorta. *Am. J. Physiol.* 217, 376 (1969)
- 6) BIAMINO, G., KRUCKENBERG, P., KLAUSKE, J.: A method to analyse synchronization and conduction velocity in vascular smooth muscle. *Life Sci.* 8, 157 (1969)
- 7) BLACK, W.L., ROLETT, E.L., HILL, Ch.: Cardiovascular adrenergic activity of dopamine in the dog. *Amer. Heart J.* 75, 23 (1968)
- 8) BLACK, W.L., ROLETT, E.L.: Dopamine-induced alterations in left ventricular performance. *Circulat. Res.* 19, 71 (1966)
- 9) BLASCHKO, H.: The development of current concepts of catecholamine formation. *Pharmacol. Rev.* 11, 307 (1959)
- 10) BRODY, M.J., DU CHARME, D.W., BECK, L.: Active reflex vasodilatation induced by veratrine and dopamine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 155, 84 (1967)
- 11) BROOKS, H.L., STEIN, P.D., MATSON, J.L., HYLAND, J.W.: Effects of dopamine on coronary blood flow. *Circulat. Res.* 36, 76 (1967)
- 12) BURN, J.H., RAND, M.J.: The depressor action of dopamine and adrenaline. *Brit. J. Pharmacol.* 13, 471 (1958)
- 13) DENGLE, H.: Über das Vorkommen von Oxytyramin in der Nebenniere. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 231, 3731 (1957)
- 14) EBLE, J.N.: A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anaesthetized dog. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 145, 64 (1970)

- 15) EULER, U.S. von, FLOODING, S., LISHAJKO, F.: The pressure of free and conjugated 3, 4: dihydroxyphenylacetic acid (dopac) in urine and blood plasma. *Acta soc. med. upsalien* 64, 217 (1959)
- 16) EULER, U.S. von, HAMBERG, U., HELLNER, S.: (3:4 di- hydroxyphenyl) etylamine human- urine. *Biochem. J.* 49, 655 (1951)
- 17) GOLDBERG, L.I., TALLEY, R.C., McNAY, J.: The potential role of dopamine in the treatment of shock. *Progr. cardiovasc. Dis.* 12, 40 (1969)
- 18) GOLDBERG, L.I.: Use of sympathomimetic amines in heart failure. *Amer. J. Cardiol.* 22, 177 (1968)
- 19) GOLDBERG, L.I., McDONALD, R.H., ZIMMERMANN, A.M.: Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 269, 1060 (1963)
- 20) GOLDBERG, L.I., SONNEVILLE, F.P., McNAY, J.: An investigation of the structural requirements for dopamine- like renal vasodilatation: phenylethylamines and apomorphine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 163, 188 (1968)
- 21) GOLDBERG, L.I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* 24, 1 (1972)
- 22) HAGEN, F.: The storage and release of catecholamines. *Pharmac. Rev.* 11, 361 (1959)
- 23) HOLMES, J.C., FOWLER, N.O.: Direct cardiac effects of dopamine. *Circulat. Res.* 10, 68 (1962)
- 24) HOLTZ, P., OREDNER, K., KOEPP, W.: Die enzymatische Entstehung von Octopamin im Organismus und die physiologische Bedeutung der Dopadecarboxylase. *Arch. exp. Path. Pharmac.* 200, 356 (1942)
- 25) HORNYKIEWICZ, O.: The action of dopamine on the arterial blood pressure of the guinea pig. *Brit. J. Pharmacol.* 13, 91 (1958)
- 26) HORWITZ, D., FOX, S.M., GOLDBERG, L.I.: Effects of dopamine in man. *Circulat. Res.* 10, 237 (1962)
- 27) JOHANSSON, S., JONSSON, O., AXELSSON, J., MAHLSTRÖM, B.: Electrical and mechanical characteristics of vascular smooth muscle response to norepinephrine and isoproterenol. *Circulat. Res.* 21, 619 (1967)
- 28) KOHLI, J.D.: A comparative study of dopamine and noradrenaline on the rabbit aorta. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 47, 171 (1969)
- 29) MACDANIELL, K.L., McNAY, J., MEYER, M.B., GOLDBERG, L.I.: Dopamine in the treatment of hypotension and shock. *New Engl. J. Med.* 275, 1389 (1966)

- 30) MARK, A.L., IIZUKA, T., WENDLING, M.G., ECKSTEIN, J.W.: Responses of saphenous and mesenteric veins to administration of dopamine. *J. chin. Invest.* 49, 269 (1970)
- 30a) GUIMARES, S., OSSWALD, W.: Adrenergic receptors in the veins of the dog. *Europ. J. Pharmacol.* 5, 133 (1969)
- 30b) WHEELER, R.C., MARQUARDT, J.F., AYERS, C.R., WOOD, J.E.: Peripheral vascular effects of dopamine. *Circulation Suppl. II.* 35, 269 (1967)
- 31) MAXWELL, C.M., ROWE, G.G., CASTILLO, C.A., CLIFFORD, J.E., ALFONSO, S., CRUMPTON, C.W.: The effect of dopamine (3-hydroxytyramine) upon the systemic pulmonary and cardiac haemodynamics and metabolism of intact dog. *Arch. int. Pharmacodyn.* 129, 69 (1960)
- 32) McDONALD, R.H., GOLDBERG, L.I., McNAY, J.L., TUTTLE, E.P.: Effects of dopamine in man: augmentation of sodium, excretion, glomerular-filtration rate and renal plasma flow. *J. chin. Invest.* 43, 1156 (1964)
- 33) McDONALD, R.H., GOLDBERG, L.I.: Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog. *J. Pharmac. exp. Ther.* 140, 60 (1963)
- 34) McGOODALL: Studies of adrenaline and noradrenaline in mammalian heart and suprarenals. *Acta physiol. scand.* 24, 128 (1951)
- 35) McNAY, J., GOLDBERG, L.I.: Hemodynamic effects of dopamine in the dog before and after alpha adrenergic blockade. *Circulat. Res.* 18, I-110 (1966)
- 36) McNAY, J., GOLDBERG, L.I.: Comparison of the effects of dopamine, isoproterenol, norepinephrine and bradykinin on canine renal and femoral blood flow. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 151, 23 (1966)
- 37) McNAY, J., McDONALD, R.H., GOLDBERG, L.I.: Direct renal vasodilatation produced by dopamine in the dog. *Circulat. Res.* 16, 510 (1965)
- 38) MEYER, M.B., McNAY, J.L., GOLDBERG, L.I.: Effects of dopamine on renal function and hemodynamics in the dog. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 156, 186 (1967)
- 39) PEASE, D.C., PAULE, W.J.: Electron microscopy of elastic arteries; the thoracic aorta of the rat. *J. ultrastruc. Res.* 3, 469 (1960)
- 40) RAMDOHR, B., SCHÜREN, K.P., BIAMINO, G., SCHRÖDER, R.: Der Einfluß von Dopamin auf Hämodynamik und Nierenfunktion bei der schweren Herzinsuffizienz des Menschen. *Klin. Wschr.* 51, 549 (1973)
- 41) RAMDOHR, B., BIAMINO, G., SCHRÖDER, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen: Muskeldurchblutung, Nierendurchblutung, Nierenfunktion. *Klin. Wschr.* 50, 149 (1972)

- 42) RAMDOHR, B., BIAMINO, G., SCHRÖDER, R., WARDA, H.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen: Einfluß auf Hämodynamik und Herzkontraktilität. Z. Kreis.-Forsch. 61, 326 (1972)
- 43) RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie VEB Verlag Volk und Gesundheit, 4. Auflage, 737 (1966)
- 44) ROLETT, E.L., BLACK, W.L.: Comparison of the chronotropic action of dopamine and norepinephrine infused directly in the sinus node artery. Circulat. Res. 33, III-300 (1966)
- 45) SCHÜLKE, D.M., MARK, A.L., SCHMID, P.G., ECKSTEIN, J.W.: Coronary vasodilatation produced by dopamine after adrenergic blockade. J. Pharmacol. exp. Ther. 176, 320 (1970)
- 46) SCHÜMMANN, H.J., HELLER, I.: Über den Hydroxytyramingehalt der Organe. Arch. exp. Path. Pharmac. 236, 474 (1959)
- 47) TAKAGI, K., TAKAYANGI, I., OHTA, K.: Actions of dopamine and its derivatives on the taenia caecum and tracheal muscle from the guinea pig and the vas deferens from the rat. Jap. J. Pharmacol. 19, 604 (1969)
- 48) WEGMANN, A.: Determination of 3-hydroxytyramine and dopa in various organs of dog after dopamineinfusion. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 246, 184 (1963)
- 49) WESSEL, H.J., BIAMINO, G.: Blood vessels; in press.
- 50) YEH, B.K., McNAY, J.L., GOLDBERG, L.I.: Haloperidol blockade of dopamine induced renal vasodilatation in the dog. Circulat. Res. 37, 38, VI-210 (1968)
- 51) YEH, B.K., McNAY, J.L., GOLDBERG, L.I.: Attenuation of dopamine renal and mesenteric vasodilatation by haloperidol; evidence of a specific dopamine receptor. J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 303 (1969)

Herrn Privatdozent Dr. med. Giancarlo Biamino danke ich für die Übertragung der Dissertationsarbeit, sowie für die Anleitung und Betreuung während der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Hierholzer danke ich, daß er mir die Möglichkeit gab, an seinem Institut die experimentellen Untersuchungen für meine Dissertation durchzuführen.

Frau Jutta Nöring danke ich dafür, daß sie mir jederzeit mit ihrer technischen Unterstützung zur Verfügung stand.

LEBENS LAUF

Am 12.2.1947 wurde ich als Kind des Kaufmanns Gerhard Rose und seiner Ehefrau Marta, geb. Thom, in Berlin geboren. Seit Ostern 1953 besuchte ich die 3. Grundschule in Berlin-Steglitz, seit Ostern 1959 das Gertrauden-Gymnasium in Berlin-Dahlem. Dort schloß ich im März 1966 den Schulbesuch mit der Reifeprüfung ab.

Anschließend arbeitete ich fünf Monate im Sophien-Krankenhaus in Berlin-Steglitz und leistete dabei meinen Krankenpflagedienst ab.

Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin für das Fach der Medizin. Am 28. September 1967 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 7. Oktober 1969 die Ärztliche Vorprüfung. Während des klinischen Studiums arbeitete ich in der Zeit vom 1.10.1970 - 31.3.1971 als studentische Hilfskraft im physiologischen Institut der Freien Universität Berlin.

Im Winter 1971 begann ich im Klinikum Steglitz mit den Untersuchungen für meine Inaugural-Dissertation; ich schloß diese Untersuchungen 1974 ab.

Am 2. August 1973 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Vom 1.3.1974 bis zum 30.6.1974 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Steglitz. Vom 1.8.1974 bis zum 30. November 1974 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der chirurgischen Abteilung des Behring-Krankenhauses und vom 1.1.1975 bis zum 30.4.1975 arbeitete ich wiederum als Medizinalassistentin auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Steglitz. Am 30. April 1975 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Seit Mai 1971 bin ich mit Manfred Wittke verheiratet. Am 30. Juni 1972 wurde unsere Tochter Miriam geboren.



